

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

LE FONCTIONNEMENT COGNITIF DANS LE SYNDROME DE CUSHING  
APRÈS LA CORRECTION DES NIVEAUX DE GLUCOCORTICOÏDES :  
UNE PERSPECTIVE LONGITUDINALE

THÈSE  
PRÉSENTÉE  
COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE (D.Ps)

PAR  
HÉLÈNE FORGET, Ph.D.

NOVEMBRE 2008

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## Remerciements

Je tiens à remercier très affectueusement mon directeur de thèse, monsieur Henri Cohen. Depuis plusieurs années, Henri est présent dans mon cheminement académique et professionnel. Il m'a accueilli au sein de son laboratoire lorsque j'ai souhaité orienter mon domaine de recherche vers la neuropsychologie. Merci Henri pour ta générosité, ta disponibilité, ton écoute et ton aide.

Je remercie également André Lacroix, endocrinologue au CHUM de sa collaboration à ce projet. Je tiens aussi à exprimer ma gratitude envers Isabelle Rouleau et Peter Scherzer, professeurs à l'UQAM. Ils ont grandement contribué à élargir ma compréhension de la neuropsychologie. Les connaissances et les apprentissages que j'ai acquis à vos côtés me sont précieux.

## TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES .....	vii
LISTE DES TABLEAUX .....	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	ix
RÉSUMÉ .....	x
INTRODUCTION .....	1
CHAPITRE I	
CONTEXTE THÉORIQUE .....	4
1.1 Anatomie fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien .....	4
1.2 Mécanismes d'action et activités des glucocorticoïdes .....	9
1.2.1 Mécanismes d'action des glucocorticoïdes .....	9
1.2.2 Les récepteurs de GC .....	10
1.3 Syndrome de Cushing .....	15
1.3.1 Étiologies .....	15
1.3.2 Diagnostic .....	17
1.3.3 Traitements .....	18
1.4 Hypercorticisme et système nerveux central .....	19
1.4.1 Effets de l'hypercorticisme sur l'activité métabolique du cerveau ....	20
1.4.2 Effets de l'hypercorticisme sur la structure cérébrale .....	24
1.4.3 Effets de l'hypercorticisme sur le fonctionnement cognitif .....	29
1.4.3.1 L'hypercorticisme et l'attention .....	29
1.4.3.2 L'hypercorticisme, l'hippocampe et la mémoire .....	30
1.4.3.3 L'hypercorticisme, le lobe frontal et la mémoire de travail .....	35
1.4.3.4 L'hypercorticisme d'origine endogène et la cognition .....	37
1.4.3.5 Les manifestations cognitives du SC .....	43
1.5 Réversibilité des effets de l'hypercorticisme dans le SC .....	46

1.5	Réversibilité des effets de l'hypercorticisme dans le SC .....	46
1.6	But de l'étude .....	50
CHAPITRE I I		
MÉTHODOLOGIE .....		52
2.1	Sélection et recrutement des sujets .....	52
2.2	Mesures .....	53
2.2.1	Évaluation neuropsychologique .....	53
2.2.1.1	Fonctionnement intellectuel global .....	53
2.2.1.2	Fonctions attentionnelles .....	54
2.2.1.3	Apprentissage et mémoire verbal .....	55
2.2.1.4	Mémoire visuelle .....	56
2.2.1.5	Traitement de l'information visuospatiale .....	57
2.2.1.6	Fonctions exécutives .....	57
2.2.2	Évaluation de la dépression .....	58
2.2.3	Évaluation endocrinienne .....	59
2.2.3.1	Confirmation du diagnostic pour les patients avec SC .....	59
2.2.3.2	Confirmation de la correction de l'hypercorticisme des SC post-traitement .....	59
2.3	Procédures .....	60
2.4	Analyse des données .....	61
CHAPITRE III		
RÉSULTATS .....		62
3.1	Comparaisons socio-démographiques .....	62
3.2	Influence de la correction de l'hypercorticisme sur les scores à l'Inventaire de dépression de Beck .....	62
3.3	Influence de la correction de l'hypercorticisme sur le fonctionnement neuropsychologique .....	62
3.3.1	Le fonctionnement intellectuel global .....	65

3.3.2	Fonctions attentionnelles .....	67
3.3.3	Apprentissage et mémoire verbal .....	70
3.3.4	Mémoire visuelle .....	73
3.3.5	Traitement de l'information visuospatiale .....	75
3.3.6	Fonctions exécutives .....	75
CHAPITRE IV		
DISCUSSION .....		79
4.1	Performances neuropsychologiques associées au Syndrome de Cushing .....	79
4.2	Comparaisons des performances neuropsychologiques avant et après la correction des niveaux de GC dans le Syndrome de Cushing .....	92
CONCLUSION .....		99
RÉFÉRENCES .....		102

## LISTE DES FIGURES

Figure	Page
1.1	Axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien de libération des GC ..... 6
1.2	Récepteur aux GC ..... 11
1.3	Mécanismes post-réceptoriels des récepteurs aux GC ..... 12
1.4	Occupation des récepteurs aux GC et performance mnésique ..... 35
3.1	Influence de la correction de l'hypercorticisme sur les scores à l'Inventaire de dépression de Beck ..... 64

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
3.1 Comparaisons socio-démographiques .....	63
3.2 Comparaisons des performances entre sujets Cushing et sujets contrôle aux échelles du fonctionnement intellectuel .....	66
3.3 Comparaison des performances entre sujets Cushing et sujets contrôle aux tests des fonctions attentionnelles .....	68
3.4 Comparaison des performances entre sujets Cushing et sujets contrôle aux tests d'apprentissage et de mémoire verbale .....	71
3.5 Comparaison des performances entre sujets Cushing et sujets contrôle aux tests de mémoire visuelle .....	74
3.6 Comparaison des performances entre sujets Cushing et sujets contrôle aux tests des fonctions visuospatiales .....	76
3.7 Comparaison des performances entre sujets Cushing et sujets contrôle aux tests des fonctions exécutives .....	77



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTH	Corticotrofine
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messager
Cho	Choline
Cr	Créatine-phosphocréatine
CRF	Agent de libération de la corticotrofine
CVLT	California Verbal Learning Test
GABA	Acide gamma-amino butyrique
GC	Glucocorticoïdes
GR	Récepteurs glucocorticoïdes
HHS	Axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien
HRQL	Health-related quality of life
IDB	Inventaire de dépression de Beck
JOL	Jugement de l'orientation de lignes
MR	Récepteurs minéralocorticoïdes
MC	Maladie de Cushing
Naa	N-acétylaspartate
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
QI	Quotient intellectuel
SC	Syndrome de Cushing
SNC	Système nerveux central
SRM	Spectrométrie par résonance magnétique
TRH	Thyréolibérine
TSST	Trier Social Stress Test
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WMS	Échelle de mémoire de Wechsler

## RÉSUMÉ

Il est maintenant bien établi que les glucocorticoïdes (GC) sécrétés par le cortex des glandes surrénales – principalement le cortisol chez l'humain – jouent un rôle important dans la modulation des fonctions affectives et cognitives. Des observations cliniques ainsi que des travaux expérimentaux ont mis en lumière des déficits cognitifs et des troubles psychiatriques chez des individus exposés à des niveaux supraphysiologiques d'hormones surrénaliennes. Par exemple, l'augmentation des taux de GC est associée aux problèmes cognitifs rencontrés dans la dépression. On retrouve aussi des troubles psychiatriques et cognitifs chez les patients sous corticothérapie qui souffrent d'arthrite rhumatoïde ou d'asthme. Les GC modulent la réponse du système nerveux central (SNC) à plusieurs niveaux y compris par l'entremise de changements cellulaires et moléculaires. Les GC – ou toute autre stimulation qui active l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien (HHS) – peuvent modifier le fonctionnement du SNC par l'intermédiaire de l'expression et de l'activation de canaux membranaires, la transmission synaptique de neurotransmetteurs (comme la sérotonine, le glutamate et le GABA), la transcription de gènes, la plasticité synaptique, la neurogenèse et l'apoptose. Les GC sont des molécules liposolubles qui exercent leur action en se fixant à des récepteurs disséminés dans le cortex cérébral. À ce jour, la majorité des études portant sur l'hypercorticisme s'est concentrée, au plan structurel sur les hippocampes, avec une ouverture récente sur l'amygdale et le cortex préfrontal et, sur le plan fonctionnel, sur la mémoire et l'attention.

La présence des récepteurs aux GC à l'extérieur de la zone limbique suggère toutefois des perturbations du fonctionnement cognitif plus étendues dans les états d'hypercorticisme chroniques. De plus, qu'advient-il des difficultés cognitives à la suite d'un retour à la normale des niveaux de cortisol? En fait, peu d'études se sont penchées sur la réversibilité des impacts des GC sur le fonctionnement cognitif. La présente étude visait donc à confirmer la présence de troubles cognitifs associés à un état d'hypercorticisme chronique et à mieux comprendre dans quelle mesure les profils neuropsychologiques observés au cours de la phase active d'hypersécrétion de cortisol sont affectés par la correction de l'hypercorticisme. À cet effet, le syndrome de Cushing (SC) – qui est l'expression d'une hypersécrétion persistante et inappropriée de GC – représente un bon modèle d'hypercorticisme chronique.

Dans un premier temps, les performances à une batterie de tests neuropsychologiques de dix-huit sujets souffrants d'un SC endogène en phase active ont été comparées à celles de dix-huit sujets contrôles appariés selon le sexe, l'âge et le niveau de scolarité. Ensuite, les performances neuropsychologiques des patients

atteints du SC avant un traitement chirurgical ont été comparées à celles évaluées 1 an, deux ans et trois ans après le retour à la normale de leur niveau de cortisol. Cette étape avait pour but d'éclaircir dans quelle mesure un retour à la normale des fonctions endocriniennes est associé à une amélioration dans les performances aux tâches neuropsychologiques.

Des analyses de variance multivariée (MANOVAs) suivies d'analyses univariées avec les scores de dépression comme covariable (ANCOVAs) ont été menées afin de faire ressortir les effets de l'hypercortisolémie sur les performances aux épreuves neuropsychologiques. Ces analyses montrent des performances plus faibles aux épreuves d'attention, de mémoire et de fonctions exécutives. De plus, la diminution de la vitesse de traitement de l'information dans le SC semble tributaire de l'état dépressif. Ensuite, dans le but d'examiner les tendances dans le temps des variables neuropsychologiques, une ANCOVA à mesures répétées (les scores de dépression comme covariable) a été employée sur les moyennes aux quatre temps de passation des évaluations neuropsychologiques chez les patients atteints du SC (pré-traitement, 12, 24 et 36 mois post-traitement). Ces analyses révèlent une amélioration de l'échelle performance dans le fonctionnement intellectuel 24 mois après le retour à la normale des niveaux de cortisol.

Les résultats de cette étude indiquent que l'hypercorticisme chronique a un impact négatif sur le fonctionnement cognitif. De plus, l'amélioration partielle des performances cognitives après correction des niveaux de cortisol suggère que les effets délétères des GC perdurent plusieurs années après le retour à la normale des niveaux de cortisol.

Mots-clés : glucocorticoïdes, cortisol, troubles cognitifs, syndrome de Cushing

## INTRODUCTION

On connaît depuis longtemps le rôle et l'influence des hormones sur le comportement, y compris les fonctions mentales supérieures et les émotions. C'est en se liant à des récepteurs situés dans des régions clés du système nerveux central (SNC) telles que l'hippocampe, l'amygdale et les aires préfrontales qu'elles jouent un rôle important dans la modulation de l'humeur, l'état mental et le fonctionnement cognitif. Ces effets modulateurs des hormones sur le SNC contribuent aux changements comportementaux observés dans plusieurs pathologies endocriniennes telles que l'hypothyroïdisme, l'hyperthyroïdisme, la puberté précoce ou tardive, le syndrome prémenstruel, l'hypocorticisme et l'hypercorticisme. À titre d'exemple, l'hypercorticisme – un excès de sécrétion de cortisol chez l'humain – qui caractérise le vieillissement, les états dépressifs ainsi que certaines autres psychopathologies, influe d'une part sur la structure cérébrale et l'activité métabolique (Horner, Packan, & Sapolsky, 1990; Starkman, Gebarski, Berent, & Schteingart, 1992; Starkman et al. 1999) et d'autre part sur le traitement de l'information cognitive (Dinan, 1996; Keenan et al. 1996; Lupien et al. 1998 ; Wolkowitz et al. 1990). Ces dérèglements endocriniens peuvent donc influencer la cognition et donner lieu à des déficits cognitifs. Dans certains cas, ces derniers sont observables et dans plusieurs cas ils peuvent être mesurés par des changements de performance au sein de l'évaluation du fonctionnement cognitif. Les interactions entre hormones et comportement constituent le domaine de recherche de la psychoneuroendocrinologie.

Le syndrome de Cushing (SC) est une pathologie endocrinienne rare qui se manifeste par un excès persistant et inapproprié de sécrétion de glucocorticoïdes (GC), principalement le cortisol, par le cortex des glandes surrénales (Pivonello, 2008). Souvent, une anomalie dans le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien (HHS) est responsable de cette hypersécrétion endogène. Les manifestations cliniques du SC sont nombreuses et variées. Les plus courantes

sont la prise de poids, une diminution de la masse osseuse, de l'hypertension, une atrophie cutanée, de l'hyperglycémie et l'immunosuppression. Chez la femme, on remarque aussi un hirsutisme de type androgénique et l'aménorrhée et, chez l'homme, de l'impuissance sexuelle. Bien qu'elles ne soient pas aussi connues que les manifestations physiologiques, des composantes affectives et cognitives font également partie intégrante du SC. En effet, le SC a été associé à des troubles de la perception, de l'attention, de la mémoire et du fonctionnement exécutif (Forget, Lacroix, Somma, & Cohen, 2000; Mauri et al. 1993; Starkman et al. 1992; Whelan, Schteingart, Starkman, & Smith, 1980).

Jusqu'à maintenant, peu d'études se sont penchées sur la réversibilité des troubles affectifs et cognitifs, suite à un traitement de l'hypersécrétion de GC dans le SC. Au plan affectif, Starkman, Schteingart et Schork (1986) ainsi que Kelly, Kelly et Faragher (1996) rapportent que les symptômes de dépression des patients atteints du SC ont disparu suite à la correction des niveaux de cortisol. Ces résultats ont été confirmés par Dorn et al. (1997) ainsi que Forget, Lacroix et Cohen (2002) qui ont suivi une cohorte de patients jusqu'à un an après le traitement. Au niveau du fonctionnement cognitif, des améliorations significatives de la performance à certaines épreuves – soit à des épreuves de rappels immédiat et différé en mémoire verbale, d'empan direct, de substitution de symbole et de fluidité verbale – suite au retour à la normale des taux de cortisol, ont été rapportées (Martignoni et al. 1992; Mauri et al., 1993; Starkman, Giordani, & Gebarski, 2003; Hook et al. 2007). Par contre, Dorn et Cerrone (2000) ne mesurent aucune amélioration significative dans l'ensemble du fonctionnement intellectuel, évalué à l'aide de la batterie de Wechsler (WAIS-R), chez des patients souffrants du SC douze mois après un retour au niveau de base des GC. Plus récemment, les résultats de Forget et al. (2002) montrent qu'à l'exception d'une tâche d'organisation visuelle, les performances cognitives de patients atteints du SC ne s'améliorent pas 12 mois après une correction chirurgicale des taux de cortisol. Bref, jusqu'à maintenant, aucune conclusion ne peut être tirée

en ce qui concerne la réversibilité des atteintes neuropsychologiques des sujets souffrant du SC après la correction des niveaux de GC. À notre connaissance, aucune étude n'a fait un suivi des patients dépassant 18 mois.

La présente étude vise donc à évaluer les performances cognitives obtenues auprès de patients atteints d'hypercorticisme attribuable au SC trois ans après une correction chirurgicale des niveaux de cortisol afin d'estimer si les effets dommageables des GC sont, à long terme, réversibles. La compréhension des effets à long terme des GC sur le fonctionnement cognitif pourra améliorer notre connaissance de la dynamique de la santé mentale et mieux cerner les facteurs biologiques-endocriniens qui la composent. Dans un premier temps, cette thèse doctorale présente le système des GC avec ses mécanismes de libération et d'action. En tant que modèle d'hypercorticisme endogène, le SC sera présenté comme un représentant des interactions complexes entre les hormones et la cognition. Ensuite, les données actuelles sur les effets d'un état d'hypercorticisme sur la cognition ainsi que sur l'anatomie et le métabolisme cérébraux seront discutées et, enfin, nous explorerons la réversibilité des effets des GC.

## CHAPITRE I

### CONTEXTE THÉORIQUE

#### 1.1 Anatomie fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien

Un élément central du système endocrinien est la région hypothalamo-hypophysaire. Cette région se compose de l'hypothalamus qui commande une glande – l'hypophyse – laquelle agit de manière indirecte sur certains organes comme les ovaires, les testicules et les glandes surrénales. L'hypothalamus, qui fait partie du diencephale, loge dans le plancher du troisième ventricule. Cette structure est composée de plusieurs noyaux distincts comme le noyau paraventriculaire, le noyau supraoptique et le noyau suprachiasmatique et est constituée de deux grandes populations de neurones (a) les neurones du système magnocellulaire à ocytocine et vasopressine et (b) les neurones du système parvocellulaire. Ces neurones relâchent des facteurs de libération hypothalamiques ou des neurohormones, c'est-à-dire des messagers chimiques produits par un neurone, relâchés dans la circulation sanguine et qui agissent comme une hormone à distance (Chrousos, 1995; Oelkers, 1996).

L'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales composent l'axe HHS. Cet axe constitue le système neuroendocrinien responsable de la libération des GC (le cortisol chez l'humain et la corticostérone chez le rat). Plusieurs structures nerveuses et hormonales agissent sur cet axe. Par exemple, des fibres nerveuses connectent l'hypothalamus à pratiquement toutes les zones du cortex cérébral, au thalamus, au système limbique – l'hippocampe, le cortex médian préfrontal et l'amygdale, en particulier – ainsi qu'à la moelle épinière (Herman, Ostrander, Mueller, & Figueiredo,

2005). Généralement, l'hippocampe et les régions limbiques antérieures inhibent l'activité de l'axe HHS, via des interneurons inhibiteurs qui innervent le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (Joëls, Karst, Krugers, & Lucassen, 2007a) tandis que l'amygdale stimule la sécrétion de GC (Herman et al. 2005).

L'hypothalamus étant bien irrigué, il est aussi influencé par des messages chimiques et hormonaux portés dans le liquide céphalo-rachidien et le sang. Les GC et les hormones hypophysaires peuvent ainsi, par un mécanisme de rétroaction négative, agir aussi sur l'axe HHS (Nye et al. 1999).

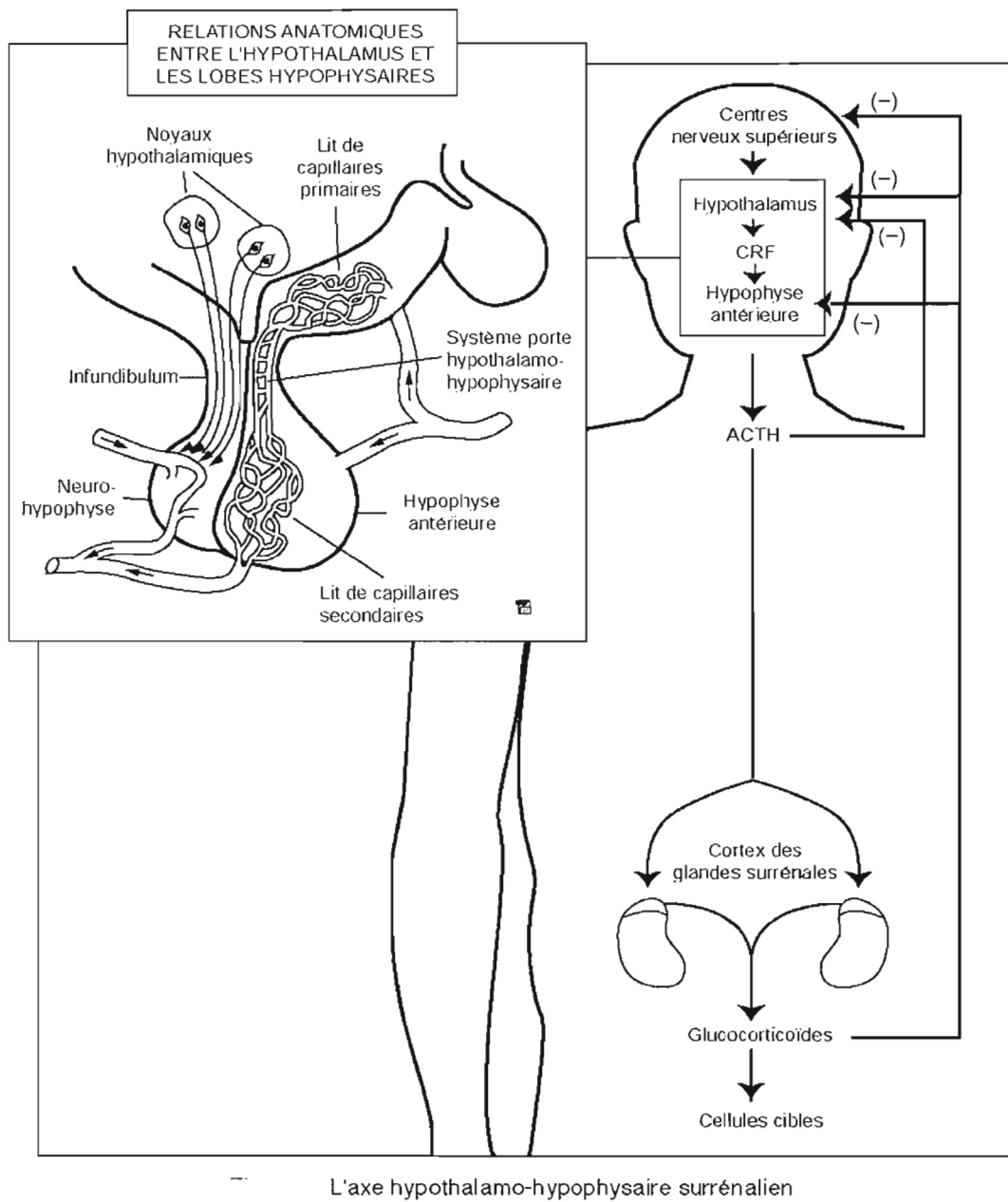
La figure 1.1 illustre les facteurs agissant sur la sécrétion des GC. Cette libération débute par la synthèse et la sécrétion du facteur de libération de la corticostimuline ou CRF<sup>1</sup> par la région médiane du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Ce noyau est stimulé, entre autres, par des neurotransmetteurs comme la noradrénaline issue du locus coeruleus, le GABA en provenance du noyau du lit de la strie terminale (qui inhibe la libération du CRF; Bowers, Cullinan, & Herman 1998; Cullinan, 1998) et des neuropeptides (Grossman & Costa, 1993). Ensuite, le CRF active la formation et la relâche de la corticostimuline ou ACTH<sup>2</sup> par les cellules corticotropes de l'hypophyse antérieure (Whitnall, 1993). L'hypophyse, qui repose sur l'os sphénoïde, est un organe complexe relié à l'hypothalamus par un réseau de veines et d'axones, à savoir la tige hypophysaire. En fait, il n'y a pas une, mais deux hypophyses, chacune avec une origine et des fonctions distinctes. La première, la *neurohypophyse*, est un prolongement de l'hypothalamus, donc une structure nerveuse d'origine neuroectodermique. Elle contient des cellules gliales et de terminaisons axonales de neurones sécréteurs qui proviennent de l'hypothalamus et qui se déploient le long de l'infundibulum, une portion de la tige hypophysaire. La seconde, l'*hypophyse antérieure* est reliée à l'hypothalamus par un réseau veineux assez inhabituel. Ce réseau est composé d'un filet de capillaires primaires qui

---

<sup>1</sup> CRF: *Corticotropin-releasing factor*: agent de libération de la corticostimuline

<sup>2</sup> ACTH: *Adenocorticotrophic hormone*: corticostimuline





**Figure 1.1** Axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien

provient de l'hypothalamus, passe dans la tige hypophysaire pour finalement atteindre l'hypophyse et former un réseau capillaire secondaire distribué dans l'hypophyse antérieure. Ce système a été nommé système *porte hypothalamo-hypophysaire* et permet au sang, en provenance de l'hypothalamus, d'irriguer sans dilution l'hypophyse antérieure. En effet, le système *porte hypothalamo-hypophysaire* permet aux facteurs de libération hypothalamiques, sécrétés en quantité infime, d'atteindre directement leurs cellules cibles dans l'hypophyse antérieure, sans passer par la circulation générale. Les facteurs de libération hypothalamiques, tels que le CRF, qui se jettent dans ce système de vascularisation, stimulent ensuite les cellules hypophysaires pour sécréter des hormones, comme l'ACTH, qui seront libérées dans le sang. Notons que les niveaux plasmatiques de l'ACTH régularisent la synthèse et la libération du CRF par une rétroaction négative. L'ACTH, agissant finalement sur le cortex des glandes surrénales localisées au-dessus des reins, entraîne la synthèse et la libération des GC, en favorisant la conversion du cholestérol en pregnénolone (Dallman et al. 1992). En plus des GC, la corticosurrénale qui représente 80 à 90% de la glande synthétise l'aldostérone et des hormones androgéniques à partir de deux autres types distincts de cellules. La synthèse des GC est dépendante de l'activité de plusieurs enzymes membres de la famille des cytochromes P<sub>450</sub>. Toujours par rétroaction, les GC renvoient un signal aux structures centrales – l'hypophyse principalement ainsi que l'hypothalamus – qui permet de moduler la boucle de libération (Bondy, 1985; Malkoski, & Dorin, 1999). De plus, l'effet de l'ACTH débute en moins de cinq minutes et disparaît également en quelques minutes, permettant ainsi des adaptations rapides de la sécrétion de cortisol. Ces mécanismes de rétrocontrôle maintiennent à des niveaux optimaux les concentrations sanguines de cortisol afin d'éviter des taux extrêmes (hypocortisolisme et hypercortisolisme) néfastes pour le fonctionnement cognitif ainsi que l'ensemble du comportement humain (Beckwith, Petros, Scaglione, & Nelson. 1986).

La sécrétion physiologique des GC suit normalement une structure circadienne, avec des concentrations maximales autour de 16  $\mu\text{g}/100\text{ml}$  le matin soit entre 06:00h et 09:00h et une diminution lente et progressive au cours de l'après-midi qui aboutit à un nadir d'environ 5  $\mu\text{g}/100\text{ml}$  entre minuit et 02:00h. Ensuite, une élévation abrupte des concentrations survient après les premières heures de sommeil (Dallman et al. 1992). L'élévation matinale du cortisol est nécessaire afin d'accroître le niveau d'éveil et l'énergie essentiels à l'organisation efficace du comportement. Ce rythme circadien est dépendant du noyau suprachiasmatique et des lésions de cette structure entraînent un aplatissement du cycle à des niveaux intermédiaires entre ceux du pic et du nadir (Cascio, Shinsako, & Dallman, 1987). Surimposé à ce rythme circadien, on peut distinguer 15 à 18 pulsations de différentes amplitudes tout au long de la journée. Cette libération des GC par le noyau paraventriculaire peut aussi être affectée par un stress physique ou psychologique (Swanson & Sawchenko, 1983). D'ailleurs, la libération des GC est, avec le système sympathique, le principal mécanisme d'adaptation de l'organisme au stress et joue un rôle extrêmement important dans les réactions de peur, d'anxiété et de dépression ainsi que dans les processus motivationnels (Lupien et al. 2005; Munck, Guyre, & Holbrook, 1984; Sapolsky, 1999). Plus spécifiquement, lorsqu'une personne subit un événement stressant, ses niveaux de GC augmentent. Ceci entraîne, via des récepteurs spécifiques situés dans l'hippocampe, une activation de l'hypothalamus qui sécrète alors le CRF. Dans les conditions de stress aigu, on assiste donc à une hypersécrétion de CRF. Par contre, dans les conditions de stress chronique, qui sont plus proches des états cliniques, on assiste dans ce cas à des phénomènes d'adaptation du système CRF-ergique. À titre d'exemple, au cours d'un stress chronique d'immobilisation chez le rat, on observe une diminution de l'expression du récepteur de type 1 du CRF dans le noyau paraventriculaire, alors qu'il est exprimé dans des conditions de stress aigu (Bonaz & Rivest, 1998). Bref, si le CRF est la voie principale d'activation de

l'axe HHS, d'autres hormones telles que la vasopressine ou la thyroïdolibérine (TRH<sup>3</sup>) sont également sécrétées en réponse au stress et l'importance de cette réponse est dépendante de la nature du stress.

## 1.2 Mécanismes d'action et activités des glucocorticoïdes

Les GC appartiennent à la famille des hormones stéroïdes. Ils sont synthétisés à partir des réserves de cholestérol tout comme les minéralocorticoïdes et les hormones sexuelles. Les effets métaboliques des GC conduisent à une augmentation de la glycémie par une stimulation de la formation de glucose hépatique et, de façon moindre, par une diminution de l'utilisation du glucose dans les autres tissus, sauf le système nerveux central. Cette activité est facilitée par la stimulation de la dégradation des protéines et des lipides (Buckbinder & Robinson, 2002). Par ailleurs, à fortes doses, le cortisol entraîne une rétention de sodium et une élimination accrue de potassium, ce qui provoque une augmentation de la pression artérielle (Chamarthi, 2007). Les GC ont aussi une action anti-inflammatoire, anti-allergique et inhibent la production de lymphocytes par le système immunitaire entraînant une augmentation des risques d'infections. Par contre, ces effets sur l'immunité ne peuvent être qualifiés de « physiologiques » car ils surgissent uniquement lors d'une présence prolongée de concentrations anormalement élevées (Van den Berghe, de Zegher, & Bouillon, 1998). C'est également le cas de la perte osseuse, liée à plusieurs mécanismes tels que la dégradation des protéines et touchant à la fois la résorption et la formation de l'os (Leonard, 2007). Bref, les effets des GC rendent impératif que cette sécrétion soit limitée aux périodes de nécessité.

### 1.2.1 Mécanismes d'action des glucocorticoïdes

---

<sup>3</sup> TRH: *Thyrotropin-releasing hormone*, thyroïdolibérine

Les GC sont relâchés directement dans le sang et peuvent ainsi atteindre leurs sites d'action distribués en grand nombre dans l'organisme. Par contre, dans le système sanguin, les hormones stéroïdiennes sont généralement liées à des protéines de liaison. En fait, dans le plasma, 10% seulement du cortisol est sous une forme libre et active. La fraction de GC liés à la CBG<sup>4</sup>, également appelée transcortine, est sous une forme inactive. Mentionnons qu'un excès de GC sature la transcortine ce qui peut entraîner une élévation des niveaux de cortisol libre sanguin et urinaire. La confirmation d'une telle hypercorticolémie est une étape essentielle au diagnostic du SC (Trainer & Groosman, 1991). Les GC sont des petites molécules liposolubles qui traversent facilement les membranes cellulaires par diffusion passive. Par contre, seule la molécule libre diffuse vers le cytosol pour se lier avec une forte affinité aux récepteurs intra-cellulaires. C'est principalement par l'intermédiaire de cette liaison sur des récepteurs intra-cellulaires, relativement ubiquitaire, que les GC modulent l'activité des organes-cibles (Chrousos, 1995; McEwen, de Kloet, & Rostene, 1986; Meduri & Kanangat 1998).

#### 1.2.2. Les récepteurs de GC

À l'intérieur de la cellule, la molécule de GC endogène se lie à un récepteur nucléaire (DeKloet et al. 2005). Les récepteurs aux GC appartiennent à la superfamille de facteurs de transcription et exercent un contrôle direct sur l'expression de gènes cibles en réponse à différents signaux (Evans, 1988; Funder, 1993). Ces récepteurs ont une structure typique dans laquelle on retrouve trois domaines fonctionnels : (a) un domaine d'activation du gène (ou domaine immunogénique), (b) un domaine de liaison à l'acide désoxyribonucléique (ADN) et (c) un domaine de liaison du ligand (Heitzer, Wolf, Sanchez, Witchel, & DeFranco, 2007; Israel et al. 2001; voir figure 1.2). En l'absence des GC, le récepteur est présent sous une forme inactive dans le cytosol, lié à un complexe protéique dont la protéine

---

<sup>4</sup> CBG: *Corticosteroid binding globulin*

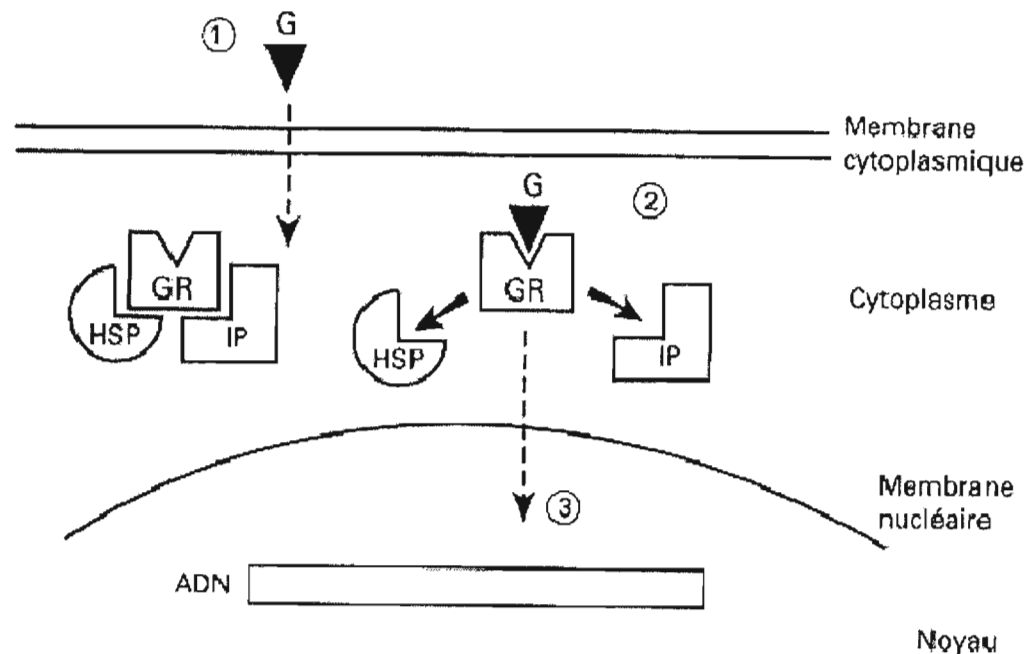


**Figure 1.2** Récepteurs de GC

de choc thermique HSP 90<sup>5</sup> et l'immunophiline (Pratt & Toft, 1997; voir figure 1.3). Cette association à un groupe de protéines empêche les récepteurs aux GC de se fixer aux séquences d'ADN. La liaison d'une molécule de GC sur son récepteur va provoquer la dissociation du complexe protéique et le combinat « GC-récepteur » migrera dans le noyau. Après la translocation nucléaire, le combinat « GC-récepteur » interagit avec des séquences d'ADN spécifiques afin de moduler l'expression de certains gènes aboutissant à une action parfois inhibitrice, parfois stimulante sur la synthèse des protéines (Herman, 1993; Mendelson, 2000; Tata, 2002; Webster & Cidlowski, 1994). Par exemple, la corticostérone module le niveau d'expression de l'acide ribonucléique messager (ARNm) des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> de la sérotonine, gabaergique GABA-A et glutamananergiques NMDA<sup>6</sup> dans les cellules hippocampiques du rat (Karten, Stienstra, & Joels, 2001; Orchinik, Weiland, & McEwen, 1995; Weiland, Orchinik, & Tanapat, 1997). Après leur action sur les récepteurs des cellules-cibles, les GC sont désactivés et éliminés de la cellule. Bien que la première action des GC est de moduler la synthèse de protéines en se fixant à un site du noyau cellulaire, les GC peuvent également modifier la perméabilité de la membrane cellulaire des neurones – ce qui suggère qu'il existerait aussi des récepteurs membranaires (McEwen, 1988).

<sup>5</sup> HSP 90 : *Heat-shock protein 90*

<sup>6</sup> NMDA : *N-méthyl-D-aspartate*



**Figure 1.3** Mécanismes post-réceptoriels des récepteurs aux GC

Les récepteurs aux GC sont présents dans de nombreux tissus, expliquant leurs effets ubiquitaires. Au niveau du système nerveux, on les retrouve dans trois régions importantes impliquées dans le contrôle des humeurs et de la cognition soit l'hippocampe, l'amygdale et les lobes frontaux. Les travaux de McEwen, Weiss et Schwartz (1968) ont permis de démontrer que la plus grande concentration de récepteurs se trouvait dans les cellules pyramidales de la corne d'Ammon ainsi que dans le gyrus dentelé. Ils ont également relevé des sites de liaison dans le septum et le cortex cérébral (McEwen & Wallach, 1973). Par la suite, on a confirmé la présence de récepteurs dans presque toutes les autres parties du cerveau (Reul & de Kloet, 1985; Sarrieau, Dussailant, & Agid, 1986; Sarrieau, Vial, Philibert, & Rostene, 1984).

Il existe deux types de récepteurs aux GC. Les récepteurs minéralocorticoïdes (MR), ou de type I, et les récepteurs glucocorticoïdes (GR), ou de type II. Bien que les deux types de récepteurs participent à la rétroaction sur l'axe HHS (Reul & deKloet, 1985), on note deux distinctions majeures entre les deux types. Une première distinction se rapporte au seuil de GC nécessaire pour activer les différents récepteurs. Les MR sont activés à de plus bas niveaux de GC plasmatiques, alors qu'il faut des niveaux bien plus élevés pour déclencher l'activité des GR. En fait, l'affinité des récepteurs MR est de 6 à 10 fois plus élevée que celle des récepteurs GR (McEwen, 1988; Reul & deKloet, 1985; Spencer, Kim, Kalman, & Cole, 1998). Cet écart dans leur dynamique d'activation entraîne une différence frappante dans le taux d'occupation de ces deux récepteurs sous différentes conditions physiologiques ainsi qu'à divers moments du cycle circadien.

Plus précisément, au nadir circadien (soit vers 16h00), les GC endogènes occupent plus de 90% des récepteurs MR mais seulement 10% des récepteurs GR. Par contre, pendant un stress ou au pic circadien, les récepteurs MR sont saturés et les récepteurs GR sont occupés à environ 70%. Cette forte activation des récepteurs GR après un stress suggère que ces derniers servent principalement à normaliser les activités du cerveau après que l'organisme ait été exposé à un événement stressant. En d'autres mots, ils termineraient la réponse au stress. Plus récemment, ces récepteurs ont aussi été associés à la consolidation ainsi qu'à l'emmagasinage de l'expérience stressante en vue d'une utilisation future (de Kloet & Reul, 1987; de Kloet, Joëls, & Holsboer, 2005; Jacobson & Sapolsky, 1991; Joëls, Pu, Wiegert, Oitzl, & Krugers, 2006; McEwen et al. 1986). Les MR, quant à eux, puisqu'ils restent suffisamment sensibles même en présence de faibles quantités de GC seraient impliqués dans le maintien et l'intégrité des circuits limbiques en déterminant le seuil de sensibilité du système limbique à la réponse au stress (Joëls, Karst, DeRijk, & de Kloet, 2007b). De plus, les récepteurs MR de l'hippocampe sont aussi impliqués dans les processus cognitifs sous-tendant l'évaluation des situations nouvelles ainsi



que la flexibilité dans la sélection des réponses comportementales appropriées afin de répondre adéquatement à la situation (de Kloet, Oitzl, & Joëls, 1999; Oitzl, Flutterm, & de Kloet, 1994). Ces effets sont prédominants au début de la réponse au stress avant que les récepteurs GR ne s'activent afin d'enclencher les processus de terminaison de la réponse au stress. Ces effets rapides des récepteurs MR sont difficilement expliqués par une action génomique. En fait, depuis peu, on a démontré la présence de récepteurs MR au niveau de la membrane des neurones CA1 hippocampiques (Karst et al. 2005). Ces récepteurs, en modulant les niveaux de monoamines (Lowry, Burke, Renner, Moore & Orchinik, 2001) et en amplifiant la réponse glutamanergique de l'hippocampe induisent une activité non-génomique (Karst et al. 2005) dans la phase initiale (les premières minutes) de la réponse au stress. Ces récepteurs membranaires MR, dix fois moins sensibles que leurs acolytes nucléaires, seraient activés seulement en présence de fortes concentrations de GC. En résumé, les récepteurs MR membranaires de l'hippocampe contrôleraient la réaction initiale au stress comme l'évaluation et la sélection des processus d'accommodation, tandis que les récepteurs GR seraient essentiels afin de contrôler la phase terminale, adaptative au stress (De Kloet, Vreugdenhil, Oitzl, & Joëls, 1998; De Kloet et al. 1999; Joëls et al. 2006; Joëls et al. 2007a,b).

La seconde distinction entre les deux types de récepteurs aux GC est leur distribution dans le cerveau. Deux études ont principalement contribué à identifier la localisation des récepteurs aux GC dans le cerveau des primates soit des singes rhésus et des singes-écureuils. En résumé, les travaux de Sanchez, Young, Plotsky et Insel (2000) ainsi que de Patel et al (2000) révèlent que les récepteurs MR sont localisés en très grande quantité dans le système limbique. On les retrouve en plus grande abondance dans l'hippocampe – et de façon préférentielle dans les régions CA1, CA3 et dentelée – ainsi que dans le gyrus hippocampique, le gyrus entorhinal et le septum. Les récepteurs GR, quant à eux, se retrouvent partout dans le cerveau, à la fois dans les structures sous-corticales comme le noyau paraventriculaire de

l'hypothalamus, l'hippocampe, le gyrus parahippocampique, le septum, l'amygdale, ainsi qu'au sein des structures corticales telles que les couches I, III, IV des lobes frontaux.

### 1.3 Syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing (SC) est un modèle idéal pour étudier la relation entre les GC et le cerveau. Effectivement, les signes et symptômes du SC sont le résultat d'un excès inapproprié de GC et durable, parfois sur une période de plusieurs années. L'étude de ce syndrome peut donc permettre de mesurer les impacts chroniques de cette hypersécrétion sur le fonctionnement du SNC et d'éclairer le rôle des GC dans la cognition.

#### 1.3.1 Étiologies

Le SC, décrit pour la première fois à Boston en 1932 par le neurochirurgien Harvey Cushing, faisait état d'un adénome hypophysaire basophile, d'une hypercorticolémie et des manifestations cliniques qui y sont associées (Cushing, 1932). Aujourd'hui, nous savons que le SC relève de multiples étiologies endogènes et exogènes.

Les principales étiologies endogènes du SC sont regroupées en deux grandes catégories : (a) les SC ACTH-dépendants et (b) les SC ACTH-indépendants dont la cause primaire est d'origine surrénalienne. Dans le SC ACTH-dépendant, la production excessive de GC est due à une stimulation exagérée du cortex surrénalien par l'ACTH entraînant une hyperplasie bilatérale des surrénales. La forme la plus fréquente des SC ACTH-dépendants, (70% des cas de SC et connue sous le nom de maladie de Cushing (MC)) est d'origine hypophysaire (Nieman & Ilias, 2005). Dans 90% des cas, elle résulte d'un microadénome corticotrope hypophysaire, à l'origine

de la sécrétion excessive et inappropriée d'ACTH. Le mécanisme de survenue de ce microadénome n'est pas complètement élucidé, mais il s'agit plus vraisemblablement d'un adénome hypophysaire primitif que d'une stimulation anormale par le CRF hypothalamique (Boggan, Tyrrell, & Wilson, 1983; Burch, 1985). Les cellules corticotropes adénomateuses ont une résistance au rétrocontrôle négatif par les GC dont la quantité nécessaire pour freiner la sécrétion d'ACTH est supérieure à la normale. Un hypercortisolisme permanent s'installe donc. Un SC ACTH-dépendant peut également être le résultat d'une sécrétion ectopique d'ACTH, en dehors de l'hypophyse, par certaines tumeurs. Il s'agit le plus souvent de tumeurs retrouvées dans le poumon, le pancréas ou les bronches. On parle alors d'un SC paranéoplasique qui représente environ 12% des SC spontanés (Boscaro, Barzon, Fallo, & Sonino, 2001). Finalement, une sécrétion ectopique de CRF peut aussi stimuler la production hypophysaire d'ACTH.

Dans les cas de SC ACTH-indépendants, il s'agit habituellement d'une lésion unilatérale des glandes surrénales (bien qu'exceptionnellement des lésions bilatérales puissent conduire à l'hyperactivité des deux surrénales). Plus spécifiquement, le cortex des glandes surrénales sécrète du cortisol de façon autonome et freine l'ACTH endogène puisque l'hypophyse enregistre cette augmentation de cortisol et répond par une rétroaction négative. Les adénomes surrénaliens représentent environ 18% des causes de Cushing tout comme les cancers surrénaliens malins qu'on retrouve par contre plus fréquemment chez l'enfant et le vieillard (Boscaro et al. 2001). De plus, les cancers surrénaliens sont souvent associés à une sécrétion anormale d'androgènes ainsi que des précurseurs de la stéroïdogénèse (Go et al. 1995).

Contrairement à une utilisation de courte durée, l'administration prolongée de fortes doses de GC pose de sérieux problèmes et peut aussi entraîner un SC. On parle alors de SC exogène ou iatrogène. Une thérapie aux GC est envisagée afin de supprimer des réactions inflammatoires indésirables par exemple lors d'arthrite

rhumatoïde ou de maladie pulmonaire, minimiser la réponse immunitaire à une variété d'antigènes (p. ex., lors d'une transplantation d'organes) ou dans le traitement de certaines affections cutanées ainsi que lors d'un remplacement hormonal trop élevé dans la maladie d'Addison (hyposécrétion de GC), ou encore après une surrénalectomie. Souvent, l'administration de fortes doses de GC – principalement sous la forme orale – peut contribuer à reproduire toutes les caractéristiques pathologiques du SC. Bref, dans la mesure du possible tout prescripteur de GC devrait envisager le sevrage de cette hormone le plus rapidement possible en fonction de la pathologie traitée.

### 1.3.2 Diagnostic

Le SC est une entité clinique dont le diagnostic n'est pas toujours aisé. En effet, les symptômes évocateurs de ce trouble ne sont pas pathognomoniques et peuvent relever de plusieurs autres maladies. De plus, il n'existe pas de patron de symptômes unique à l'ensemble des patients (Nieman & Ilias, 2005). En dehors du SC iatrogénique, le SC est une maladie rare dont l'incidence est de l'ordre de 5 à 10 nouveaux cas par million d'habitants par an (Aron, Findling, & Tyrell, 1987). Environ 70% des adultes chez qui le SC est diagnostiqué souffrent de la MC. Cette maladie atteint majoritairement les femmes (femmes:hommes = 8:1) en âge de procréer (entre 20 et 40 ans) mais cette prédominance féminine disparaît pour les autres causes du SC (Carpenter, 1988).

Essentiellement, quatre signes sont caractéristiques du SC. Premièrement, les patients qui souffrent d'un SC subissent une modification progressive de leur apparence avec une obésité facio-tronculaire – l'obésité est localisée à la partie haute du corps, au niveau du tronc et en particulier du visage qui devient arrondi, bouffi, et rouge –, une importante amyotrophie ainsi que des modifications cutanées telles que des vergetures, surtout au niveau abdominal, une hyperpilosité au niveau du visage et

des bras associée à de l'acné. Contrastant avec l'obésité localisée, on observe une fonte musculaire au niveau des jambes et des bras provoquant une diminution de la force musculaire et de la fatigue. Ces changements constituent la silhouette typiquement « cushingoïde » (Shibli-Rahhal, Van Beek, & Schlechte, 2006). Comme deuxième signe, le SC se caractérise par une hypertension artérielle stable et constante, aussi bien systolique que diastolique (Arnaldi et al. 2003). Troisièmement, un diabète fait son apparition accompagné d'une augmentation de l'appétit (Simard, 2004). Finalement, le quatrième signe est une ostéoporose s'exprimant par des fractures spontanées et des douleurs (Nieman, 2002). On peut encore observer quelques autres signes, non constants, comme une aménorrhée précoce, associée à des troubles de la libido ainsi que des signes psychiques qui sont présents dans la moitié des cas, avec principalement des troubles dépressifs ainsi que des troubles du sommeil (Simard, 2004). Ces deux derniers troubles peuvent entraîner une sensation d'épuisement.

### 1.3.3 Traitements

Dans la majorité des cas, le SC peut être traité de façon très efficace. Le traitement dépend de la cause du syndrome et vise à diminuer ou à supprimer la production exagérée de stéroïdes. Bien que la chirurgie soit le traitement privilégié du SC en vue de retirer les adénomes ou les tumeurs, les endocrinologues peuvent également faire appel à des médicaments ayant une action contre le cortisol. Sans traitement, la maladie évolue vers des troubles métaboliques sévères associés à un risque de mortalité (Etxabe & Vasquez, 2004).

Un traitement médical prolongé aux inhibiteurs de la synthèse de cortisol, comme le mitotane et le kétaconazole, est fréquemment utilisé dans presque toutes les formes du SC (Nieman, 2002). Ces substances réduisent les niveaux de cortisol dans l'attente

d'une chirurgie. Ils peuvent aussi être administrés dans les cas d'hypercorticisme persistants ou récurrents (Diez & Iglesias, 2007). Si un adénome ou une tumeur est en cause, il pourrait y avoir ablation chirurgicale de cette lésion ou de la glande surrénale. La chirurgie par la voie transsphénoïdale est indiquée et sécuritaire dans la grande majorité des adénomes hypophysaires (Reitmeyer, Vance, & Laws, 2002). Lors d'une chirurgie des patients atteints de la MC, on observe que plusieurs présentent un adénome hypophysaire (80 à 90% sont des microadénomes avec un diamètre inférieur à 10 mm; Arnaldi et al. 2003). Finalement, dans les cas de tumeurs de la glande surrénale, le traitement repose sur l'ablation de la glande. La surrénalectomie est nécessairement suivie d'un traitement substitutif.

#### 1.4 Hypercorticisme et système nerveux central

L'augmentation de la sécrétion de GC est essentielle à une réponse optimale de l'organisme quand une personne subit un événement stressant. Elle stimule la synthèse du glucose et augmente la mobilisation des acides gras et des protéines pour répondre à la demande métabolique plus élevée engendrée par le stress. De plus, cette augmentation inhibe les processus qui ne sont pas vitaux, comme la digestion et la reproduction et met en œuvre les systèmes d'action qui permettent à l'individu de faire face au stress de manière adaptée. Toutefois, si l'augmentation des taux de GC joue un rôle certain dans l'adaptation aux événements stressants, elle peut également, si ces hormones sont relâchées à long terme et sans interruption, engendrer des effets délétères pour l'organisme, y compris le fonctionnement du SNC. Un dysfonctionnement de l'axe HHS entraînant un état d'hypercorticisme chronique peut donc reproduire et amplifier ces conséquences néfastes.

Au niveau du cerveau, les effets les plus délétères d'une exposition élevée ou chronique aux GC sont l'atrophie du champ dendritique hippocampique ainsi que la réduction de la taille de l'hippocampe. Des changements métaboliques – comme des

modifications du métabolisme énergétique ou une augmentation des acides aminés excitateurs dans l'espace extracellulaire – précèdent ces dommages structuraux.

L'étude de l'hypersécrétion chronique de GC que l'on retrouve dans le syndrome de Cushing nous permet d'analyser ces effets dus à l'hypercorticisme. Certaines recherches ont porté sur l'anatomie ainsi que l'activité métabolique du cerveau, tandis que d'autres ont entrepris d'étudier les effets de l'hypercorticisme sur le fonctionnement cognitif. Ces trois aspects sont présentés ici.

#### 1.4.1 Effets de l'hypercorticisme sur l'activité métabolique du cerveau

Les GC sont connus pour leur capacité à agir sur le métabolisme cellulaire. Jusqu'à maintenant, une attention particulière a été consacrée aux effets des GC sur les neurones de l'hippocampe. Par contre, un nombre croissant de travaux rapportent des effets des GC ailleurs dans le cerveau, y compris dans plusieurs régions du néocortex.

Il est maintenant bien connu que la liaison des GC sur leurs récepteurs modifie l'expression de certains gènes (Herman, 1993). À titre d'exemple, l'hypercorticisme chronique qui résulte d'un stress augmente la production de l'ARNm du CRF entraînant une stimulation de l'activité de l'axe HHS (Dieterich, Lehnert, & de Souza, 1997). Les GC influent aussi sur les niveaux de noradrénaline. En fait, on constate chez certains patients dépressifs avec un taux sanguin élevé de cortisol, des hausses dans la production des systèmes CRFergique et noradrénergique (Dinan, 1996; McMahon & Sabban, 1992). Les GC interagissent également avec d'autres neurotransmetteurs comme la sérotonine (Luine, Spencer, & McEwen, 1993; McEwen et al. 1992) et l'acétylcholine (Reinheimer et al. 1998). On peut alors concevoir que les états physiologiques caractérisés par un dérèglement des taux de GC s'accompagnent de changements dans plusieurs systèmes de neurotransmission



au sein du SNC, et donc, d'une perturbation probable des fonctions cognitives et affectives qui y sont associées. Par exemple, Sonino & Fava (1996) suggèrent que des changements dans la neurotransmission sérotoninergique renforcent l'activation de l'axe HHS et participent activement à la présence de symptômes dépressifs chez les patients SC.

Des modifications dans la concentration de neurotransmetteurs sont aussi observées dans l'amygdale. L'amygdale, qui fait partie du système limbique, est une région cérébrale connue pour son implication dans l'analyse du caractère émotif d'une stimulation (LeDoux, 1996). Plusieurs études ont en effet montré le rôle primordial que joue l'amygdale dans l'identification et la mémorisation d'événements traumatisants, chez l'animal comme chez l'humain (Cahill, 2000 ; LeDoux, 1996 ; Phelps & Anderson, 1997). De plus, tel que mentionné plus tôt, on retrouve logés au sein des noyaux amygdaliens, des récepteurs aux GC de type II qui répondent à des changements de concentrations de cortisol. Plus spécifiquement, des concentrations élevées en cortisol favorisent l'expression de gène du CRH dans l'amygdale, ce qui a pour conséquence d'augmenter la perception des stimuli anxiogènes ainsi que l'émission de comportements de peur (Makino, Gold, & Schulkin, 1994 ; Shepard, Barron, & Myers, 2000 ; Thompson, Schulkin, & Rosen, 2000). De plus, plusieurs auteurs suggèrent que l'augmentation du CRH dans l'amygdale favorise l'activation des cellules noradrénergiques dans le locus coeruleus. (Butler, Weiss, Stout, & Nemeroff, 1990; Lehnert, Schulz, & Dieterich, 1998 ; Schulz & Lehnert, 1996). La stimulation de l'activité cérébrale produite par la combinaison des niveaux élevés de cortisol et de noradrénaline permettrait ainsi d'augmenter la mémorisation d'événements à forte teneur émotive (McGaugh, 2000). Tout récemment, van Stegeren, Wolf, Everaerd et Rombouts (2008) ont montré que des niveaux endogènes élevés de cortisol au moment de l'encodage de figures avec un contenu émotionnel s'accompagnent d'une activation des neurones noradrénergiques amygdaliens chez l'humain.



En plus des changements de la neurotransmission, le cortisol perturbe le transport de glucose aux neurones et aux cellules gliales (Horner et al. 1990; Reagan et al. 2000). Ces effets seraient le résultat d'une internalisation des transporteurs du glucose (Horner, Munck, & Lienhard, 1987) et/ou d'une diminution du niveau de production d'ARNm (Garvey, Hueckstead, Lima, & Bimbaum, 1989). Plus récemment, De Leon et al. (1997) ainsi que Endo, Nishimura, Kobayashi et Kimura (1997) ont montré qu'un traitement aux GC provoque une suppression *in vivo* du métabolisme régional cérébral du glucose dans l'hippocampe chez des personnes âgées saines. De plus, chez des patients souffrant de dépression majeure et qui ne répondent pas au test de suppression à la dexaméthasone – test qui met en évidence une surproduction de GC, – on observe une diminution significative du métabolisme du glucose dans les aires médianes du cortex préfrontal (Aihara, 2007). Des changements dans le métabolisme cérébral du glucose ont aussi été rapportés chez des patients atteints de la MC. Plus spécifiquement, Brunetti et al. (1998) ont comparé, chez 13 patients atteints de la MC, le taux métabolique cérébral du glucose dans le cortex cérébral (les lobes frontaux, pariétaux, temporaux et occipitaux), le striatum (le noyau caudé et le putamen), le thalamus et le cervelet. Comparativement à un groupe contrôle, les patients avec MC ont une diminution du taux métabolique cérébral du glucose dans l'ensemble des régions du cerveau – à l'exception du striatum (Brunetti et al. 1998). Bref, l'inhibition de l'utilisation du glucose par les cellules neuronales, conséquence d'une élévation des taux de GC, semble être l'un des principaux mécanismes par lequel les GC exercent leur effet nocif (Horner et al. 1990).

Une exposition à des niveaux élevés de GC peut aussi provoquer la relâche ou amplifier les effets nocifs d'acides aminés excitateurs comme le glutamate et l'aspartate. En fait, les GC parviennent à inhiber la capture du glutamate par les astrocytes entraînant une accumulation extracellulaire neurotoxique (Moghaddam, 1993; Stein-Behrens, Mattson, Chang, Yeh, & Sapolsky, 1994) et une altération du

flot sanguin des régions hippocampiques (Endo et al. 1997) et des aires médianes du cortex préfrontal (Moghaddam, 1993). L'utilisation d'un antagoniste des récepteurs NMDA bloque les effets délétères des GC sur l'hippocampe, ce qui permet de suggérer que la chaîne de changements intracellulaires induits par la liaison du glutamate à son récepteur (augmentation intracellulaire du calcium, production de radicaux libres, etc.) est en partie responsable des dommages cérébraux causés par le GC (Lee, Ogle, & Sapolsky, 2002; Lipton, 1999).

La spectrométrie par résonance magnétique (SRM) présente un intérêt considérable dans l'investigation du fonctionnement de certaines régions cérébrales dans les cas d'hypercorticisme. Les métabolites principaux détectés sont le N-acétylaspartate (Naa) considéré comme un marqueur de l'intégrité neuronale, la choline (Cho) représentant un indice de l'intégrité membranaire, la créatine-phosphocréatine (Cr) qui joue un rôle important dans le métabolisme de l'énergie, le glutamate, un neurotransmetteur stimulant ainsi que le myo-inositol qui est impliqué dans les mécanismes post-réceptoriels. Ces métabolites ont été étudiés en regard d'un état d'hypercorticisme. Par exemple, Michaelis, Ohl, Fuchs, & Fram (1999) ont utilisé la SRM pour suivre les effets d'une administration orale de cortisol sur ces métabolites cérébraux. Ces auteurs rapportent une diminution du rapport Cho/Cr, tandis que le rapport Naa/Cr restait inchangé. Ces métabolites ont aussi été mesurés dans des conditions pathologiques caractérisées par une hypersécrétion de GC. À titre d'exemple, les niveaux hippocampiques de Naa et les concentrations salivaires de cortisol ont été positivement corrélés chez des sujets qui présentent un syndrome de stress post-traumatique (Neylan, 2003). Plus récemment, Brown et al. (2004) ont, quant à eux, montré une diminution des taux de Naa chez des patients déprimés traités au GC. Des associations différentes entre les niveaux de Naa mesurés par spectroscopie et la sécrétion de cortisol ont donc été mises en lumière.

Peu d'études ont été publiées sur les variations des signaux métaboliques dans le SC. À notre connaissance, seule l'équipe du Dr André Lacroix, endocrinologue au CHUM, l'a fait. Cette équipe a soumis à un examen en spectroscopie 13 patients atteints d'un SC endogène avant traitement et 40 sujets contrôles sains. Les résultats montrent une diminution significative du rapport Cho/Cr au niveau du lobe frontal et du thalamus chez les patients avant traitement par rapport aux sujets sains. Par contre, les signaux de Naa et de Cr ne varient pas de façon significative (Khiat, Bard, Lacroix, Rousseau, & Boulanger, 1999). Le fait que seul le rapport Cho/Cr est affecté significativement dans le SC suggère que l'altération se traduit par des dommages au niveau de la membrane cellulaire sans être associée à une mort cellulaire. Dans le cas du SC exogène, une baisse de Cho dans l'aire thalamique est observée dans le thalamus après plusieurs années de traitement aux GC (Khiat, Yared, Bard, Lacroix, & Boulanger, 2001).

#### 1.4.2 Effets de l'hypercorticisme sur la structure cérébrale

L'ensemble des effets métaboliques de l'hypersecretion de GC mentionné ci-dessus peut entraîner des changements structuraux au niveau de plusieurs aires cérébrales. Par exemple, chez le rat, plusieurs auteurs ont observé des atrophies cérébrales et des lésions cellulaires dans des cas d'hypercorticisme (Landfield, Waymire, & Lynch, 1978; Landfield, Baskin, & Pitler, 1981). Ces effets ont été observés à la fois chez les primates (Raskin, Schnapf, & Mehlman, 1983; Uno et al, 1994) tout comme chez les humains (Bentson, Reza, Winter, & Wilson, 1978; Leclerc, Noël, Bard, Cordeau, & Lacroix, 1996; Lupien et al, 1998; Okuno, Ito, Konishi, Yoshioka, & Nakano, 1980; Starkman et al. 1992). Jusqu'à récemment, l'hippocampe était vu comme le site crucial de l'effet des GC sur le SNC et l'activité neuronale, car cette structure possède la plus haute densité en récepteurs de GC dans le cerveau. Un nombre considérable d'études animales (chez le rat et le singe) suggère que les GC agissent à la fois sur les récepteurs MR et GR de l'hippocampe

pour moduler l'activité de l'axe HHS (Jacobson & Sapolsky, 1991, pour une recension). De plus, des taux optimaux de GC sont essentiels pour maintenir la fonction et la survie des cellules hippocampiques. Une exposition à des niveaux élevés de GC diminuerait la sensibilité de la rétroaction de l'axe HHS, et entraînerait une augmentation des concentrations de GC plasmatiques ainsi que, potentiellement, des dommages hippocampiques (Gould, Wooley, & McEwen, 1990, 1991). Dans cette perspective, Bodnoff et ses collaborateurs (1995) ont montré qu'un hypercorticisme prolongé pouvait diminuer la plasticité synaptique dans l'hippocampe du rat. Cette altération de la plasticité synaptique pourrait conduire à une perte neuronale lorsqu'un seuil de dysfonctionnement est atteint (Kerr, Campbell, Applegate, Brodisk, & Landfield, 1991; Lupien, Lecours, Lussier, Schwartz, Nair, & Meaney, 1994 ; Watanabe, Gould, & McEwen, 1992; Wooley, Gould, Sakai, Spencer, & McEwen, 1991). De plus, l'exposition à des niveaux élevés de GC réduit l'arborisation dendritique des cellules pyramidales des régions CA1 et CA3 de l'hippocampe (Sapolsky, Krey, & McEwen, 1985; Siesjo & Bengtsson, 1989; Sloviter, 1983; Woolley, Gould, Sakai, Spencer, & McEwen, 1990; Woolley, Gould, Sakai, Spencer, & McEwen, 1991; Watanabe et al. 1992). À titre d'exemple, une dégénérescence hippocampique, affectant surtout les cellules pyramidales CA3, a pu être démontrée chez de jeunes rats injectés quotidiennement pendant 21 jours avec des concentrations élevées de corticostérone (Sapolsky et al. 1986). Si les injections de corticostérone se poursuivent sur une période de 12 semaines, les rats subissent une déplétion permanente des récepteurs aux GC, résultant de la destruction des neurones pyramidaux. Chez des rats vieillissants, on peut aussi observer une réduction de la quantité de cellules pyramidales attribuable à l'augmentation des taux de GC (Sapolsky, Uno, Rebert, & Finch, 1990). Bref, on accepte généralement que l'exposition à des niveaux élevés de GC provoque des dommages cérébraux, particulièrement dans les régions CA1 et CA3 de la formation hippocampique. Par contre, les mécanismes cellulaires responsables de ces dommages sont peu connus. Certains auteurs suggèrent que ces atteintes

morphologiques sont la conséquence d'une diminution du métabolisme neuronal puisque les GC bloquent la capture et l'utilisation du glucose. Tel que mentionné plus tôt, un hypométabolisme cérébral a d'ailleurs été démontré chez des rats ainsi que chez des humains exposés à des concentrations élevées de GC (Freo, Holloway, & Greig, 1992; Horner et al. 1990; Landgraf, Mitro & Hess, 1978). De plus, la relâche et la liaison du glutamate sur ces récepteurs NMDA pré- et post-synaptiques pourraient également contribuer aux effets délétères des GC sur la morphologie cérébrale. En terminant, Zhao (2007) a récemment exposé des rats à un stress de « prédation » afin d'en évaluer les impacts neuropathologiques. À l'aide de la microscopie électronique, il a montré que la perte neuronale des zones CA1 et CA3 de l'hippocampe est attribuable à une augmentation du processus apoptotique. De plus, Zhao (2007) obtient une corrélation positive entre les concentrations sanguines de GC et le nombre de cellules apoptotiques.

Chez les humains, on retrouve également des associations entre l'hypercorticisme et l'atrophie hippocampique. Ce lien a d'abord été étudié chez des patients qui reçoivent un traitement aux GC. À l'aide de la tomodensitométrie, Bentson et al. (1978) ont montré, chez des patients âgés de 40 ans et moins et traités chroniquement aux stéroïdes pour des troubles auto-immunitaires, une corrélation positive entre le degré d'atrophie cérébrale et le dosage des GC. Ces résultats sont en accord avec ceux de Chapman et al. (2006) qui, récemment, a montré une diminution du volume cérébral chez des sujets souffrants de la sclérose en plaques à la suite d'un traitement au méthyl-prednisolone (un GC synthétique). Brown et al. (2004), quant à eux, ont observé une réduction du volume de l'hippocampe chez des personnes asthmatiques et traités aux GC comparativement à un groupe de sujets contrôles. De plus, l'administration d'une thérapie aux GC pendant une période aussi courte que 6 mois peut s'accompagner de changements détectables au niveau du cerveau et de l'hippocampe (Chapman et al. 2006). Une élévation endogène de GC – par exemple lors du vieillissement, d'un stress ou d'un trouble dépressif – provoque aussi une

altération de la structure cérébrale. En 1998, Lupien et al. ont rapporté, dans une étude menée auprès de sujets sains âgés, une forte corrélation positive entre une élévation prolongée des taux de GC et l'atrophie hippocampique. Chez des patients souffrant de dépression majeure (Bremner et al. 2000; Sheline, Wang, Gado, Csernansky, & Vannier) ainsi que d'un syndrome de stress post-traumatique (Bremner et al. 1995), on peut aussi observer une association entre une augmentation de l'activité de l'axe HHS et l'atrophie cérébrale. Malgré l'abondance des travaux appuyant l'existence d'une corrélation positive entre des taux chroniquement élevés de GC et une atrophie au niveau de l'hippocampe; on ne doit pas passer sous silence le fait que la littérature contient aussi des données contradictoires. Par exemple, Lucassen, Vollman-Honsdorf et Gleisberg (1997) ont mesuré les impacts d'un stress psychologique de 28 jours chez de petits mammifères (musaraignes). Leurs résultats ne révèlent aucune perte cellulaire dans l'hippocampe. De plus, Leverenz et al. (1999) nuancent aussi cette association en démontrant que l'administration chronique de cortisol, à des primates âgés, en l'absence d'un stress concomitant, ne provoquait aucun changement au plan de la densité neuronale de l'hippocampe.

Au-delà des conséquences de l'hypercorticisme sur la structure de l'hippocampe, des travaux récents, et de plus en plus nombreux, confirment des effets délétères des GC sur des structures cérébrales extrahippocampiques. Par exemple, Dunlop, Archer, Quinlivan, Beazley et Newnham (1997) ont rapporté un retard de myélinisation des axones du nerf optique chez les fœtus ovins, consécutif à des injections répétées de GC. Chez le rat, il a été montré que l'hypersecretion de GC entraîne une diminution du nombre de cellules cholinergiques dans le septum médian et dans le néocortex. (Tizaby, Aguilera, & Gilad, 1989). Ces résultats sont les premiers à suggérer une influence des GC sur des structures du système limbique autres que la formation hippocampique telles que les régions fronto-limbiques. Plus récemment, Wellman (2001) a rapporté une importante réorganisation de dendrites apicales des neurones pyramidaux dans les aires médianes du cortex préfrontal suite à une administration

chronique de GC chez le rat. Finalement, Cerqueira et al. (2005) ont montré, à l'aide de la résonance magnétique, une réduction significative du volume du gyrus cingulaire antérieur gauche chez des rats adrénalectomisés et recevant des doses élevées de dexaméthasone. À l'avenir les travaux sur les effets des GC sur la structure cérébrale nécessiteront de combiner à la fois l'évaluation de l'atrophie des régions hippocampiques et préfrontales.

L'atrophie cérébrale semble aussi être, d'après plusieurs travaux, l'une des caractéristiques du SC. Tout d'abord, en 1952, Trethowan et Cobb ont montré une diminution du poids du cerveau et un élargissement des ventricules cérébraux chez des patients souffrants du SC. D'autres équipes de chercheurs (Heinz, Martinez, & Haengeli, 1997; Momose, Kjellberg, & Kliman, 1974; Okuno et al. 1980) ont également révélé, à l'aide du CT scan, une atrophie du cortex cérébral et du cervelet dans le SC. Dans l'étude de Momose et al. (1974), 90% des patients montraient une légère atrophie corticale hémisphérique et 71% une atrophie du cervelet. D'autres études confirment ces résultats. Entre autres, Simmons, Do, Lipper et Laws (2000) rapportent une atrophie cérébrale significative chez 63 patients atteints du SC comparés à des sujets sains appariés selon l'âge et le sexe. Starkman et al. (1992), quant à eux, montrent une réduction du volume de la formation hippocampique chez 27% de leurs patients atteints du SC ainsi qu'une corrélation négative entre les taux plasmatiques de cortisol et le volume de la formation hippocampique. C'est la première étude où l'on rapporte une atrophie cérébrale localisée associée au SC. Plus récemment, notre équipe (Bourdeau et al. 2002) a évalué, à l'aide de la tomодensitométrie et de la résonance magnétique, la présence d'une atrophie cérébrale chez 38 patients souffrants du SC. Contrairement aux travaux de Starkman et al. (1992), ces résultats montrent une atrophie cérébrale diffuse, en accord avec une large distribution des récepteurs aux GC.

En résumé, l'hypercorticisme chronique affecte en premier les fonctions métaboliques du cerveau, le transport de glucose aux neurones et aux cellules gliales dans l'ensemble du cortex cérébral et la transmission nerveuse, puis affecte la boucle de rétroaction et le fragile équilibre de l'axe HHS. Un hypercorticisme prolongé entrave la plasticité synaptique, l'arborisation dendritique, et le bourgeonnement axo-dendritique compensatoire, ce qui finit par conduire à une perte neuronale et à une atrophie des aires cérébrales touchées. Ces manifestations ne sont pas sans conséquence sur le fonctionnement cognitif.

#### 1.4.3 Effets de l'hypercorticisme sur le fonctionnement cognitif

Des déficits dans les performances cognitives accompagnent une sécrétion inappropriée de GC (Lupien & Forget, 1995; Sapolsky, 2000). Dans un premier temps, cette section présente une revue des travaux qui se sont penchés sur les effets d'une administration exogène de GC chez des sujets sains. Deuxièmement, les études entreprises auprès de patients souffrants d'un état d'hypercorticisme endogène (causé par un trouble dépressif, par l'exposition à un stress prolongé, par le vieillissement et par le SC) sont présentées. En terminant, la démonstration d'une relation en forme de U-inversé entre les niveaux de GC et les performances cognitives sera rapidement décrite.

##### 1.4.3.1 L'hypercorticisme et l'attention

En ce qui concerne la vigilance et l'attention, des niveaux modérément élevés de cortisol ne semblent avoir aucun impact négatif sur l'attention soutenue ou l'attention sélective (Lupien, Gillin, & Hauger, 1999; Newcomber, Craft, Hershey, Askins & Bradgett, 1999). En fait, des niveaux modérés de cortisol apparaissent optimaux afin de fournir à l'organisme l'énergie et l'éveil nécessaires à la mobilisation des ressources attentionnelles en vue d'une organisation efficace du comportement et



d'une augmentation des chances de survie. Par contre, les états d'hypercortisolémie prolongés entraînent des effets négatifs sur la vigilance et l'attention. En 1970, Kopell, Wittner, Lunde, Warwick et Edwards furent les premiers à étudier les impacts d'une administration de GC sur l'attention sélective chez des personnes saines. En utilisant la technique des potentiels évoqués, ils ont montré que suite à des stimuli visuels pertinents, l'amplitude des potentiels évoqués est significativement diminuée. Kopell et al. (1970) ont conclu que les GC avaient diminué la capacité des participants à détecter les stimuli pertinents et que ces résultats reflétaient un état d'hypovigilance. Ces résultats ont été corroborés par les travaux de Born, Kern, Fehm-Wolfsdorf et Fehm (1987) qui montrent une diminution de l'amplitude des potentiels évoqués déclenchés par une stimulation auditive chez des sujets ayant reçu, pendant deux heures, une infusion de GC. Par contre, l'année suivante, ces mêmes auteurs ont publié une étude dont les résultats étaient une augmentation de l'amplitude des potentiels évoqués à la suite d'une stimulation auditive (Born & Fehm 1988). Plus tard, Fehm-Wolfsdorf, & Nagel (1996) ont corroboré les résultats de l'étude initiale de Born et ses collaborateurs. À l'aide d'une évaluation audiolinguistique des potentiels évoqués du tronc cérébral, ils ont montré qu'une administration d'hydrocortisone à des volontaires sains altère les seuils de détection auditive nécessaires à l'exclusion des distracteurs. Ces données contradictoires ont amené les chercheurs à proposer une relation en forme de U-inversé entre les niveaux de GC et l'attention.

#### 1.4.3.2 L'hypercorticisme, l'hippocampe et la mémoire

En raison de la grande quantité de récepteurs de GC qui se trouvent dans la formation hippocampique et du fait que l'hippocampe, notamment les régions CA1 et CA3, est un substrat neuroanatomique central de la mémoire épisodique, visuospatiale et de l'apprentissage (voir Burgess, Maguire & O'Keefe, 2002; Squire, 1992), plusieurs équipes se sont penchées sur les processus mnésiques qui dépendent

de l'intégrité de ces régions. Essentiellement, la majorité des travaux menés chez l'humain – jeunes et âgés – montrent que des concentrations élevées (résultant d'une élévation aiguë et/ou d'une administration chronique) de GC s'accompagnent de déficits de la mémoire verbale et déclarative tout en épargnant la mémoire procédurale mesurée à l'aide de tâches d'amorçage (Lupien & McEwen 1997). À titre d'exemple, Kirschbaum, Wolf, May, Wippich et Hellhammer (1996) ont montré une diminution significative des performances à une tâche de mémoire déclarative (rappel d'une liste de 26 mots) chez 40 sujets sains 60 minutes après l'ingestion orale de 10 mg d'hydrocortisone ou d'un placebo. La dexaméthasone et la prednisone, deux stéroïdes synthétiques, affectent aussi les fonctions mnésiques chez le sujet sain (Newcomer et al. 1994; Plihal & Born, 1999; Schmidt, Fox, Goldberg, Smith, & Schulkin, 1999; Wolkowitz, 1994). Plus spécifiquement, Wolkowitz et al. (1990) ont étudié l'effet de ces deux stéroïdes sur la mémoire verbale. Ils ont montré que l'administration de dexaméthasone ou de prednisone à des sujets sains augmentait le nombre d'erreurs de commission (fausse reconnaissance de nouveaux items) – autant en rappel libre qu'en reconnaissance – et que ces déficits disparaissaient quand le traitement cessait. Comme il n'y avait que des erreurs de commission (et pas d'omission ou d'oubli) de la part des sujets, les auteurs en ont conclu à un déficit de discrimination entre l'information pertinente et les distracteurs. Ces résultats sont en accord avec ceux de Kopell et al. (1970) qui avaient montré, tel que mentionné plus tôt, que l'administration de cortisol diminue les réponses des potentiels évoqués aux stimuli pertinents, mais pas aux stimuli superflus – c'est-à-dire une diminution du rapport signal/bruit. Newcomer et al. (1994), quant à eux, ont étudié les effets d'un traitement à des petites doses de dexaméthasone pendant 4 jours (0,5 mg pour la première et 1 mg par jour pendant 3 jours), sur la mémoire verbale, l'attention et les fonctions visuo-perceptuelles chez des sujets sains. Ces auteurs n'ont relevé qu'un déficit de la mémoire verbale déclarative, évaluée à l'aide des histoires logiques de Weschler (1981). Contrairement à Wolkowitz et al. (1990), ils n'ont pas noté plus d'erreurs de commission dans le groupe soumis au traitement de GC que dans le

groupe contrôle. Plus tard, Newcomber et al. (1999) ont confirmé qu'un traitement à haute dose de cortisol sur une période de 4 jours chez des sujets sains entraîne des troubles réversibles de la mémoire verbale, sans effet sur la mémoire non verbale, l'attention soutenue ou sélective ou encore sur les fonctions exécutives. Ces résultats sont en accord avec ceux de Schmidt et al. (1999) ainsi que Plihal et Born (1999). Bref, l'ensemble de ces données suggère une implication spécifique des structures hippocampiques dans les troubles cognitifs qui accompagnent une administration de GC et non la conséquence non spécifique qui résulterait de l'action des stéroïdes sur la vigilance et l'attention. Newcomer et al. (1999) ont de plus émis l'hypothèse que les effets délétères des GC sur la mémoire résultent d'une perturbation dans le transport du glucose aux neurones. Cette idée est appuyée par De Leon et al (1997) qui ont montré que chez des sujets sains, une dose pharmacologique de cortisol entraîne une diminution spécifique de l'utilisation du glucose par les cellules hippocampiques. En terminant, il est intéressant de se rappeler que la dexaméthasone peut être présentée comme un « anti-GC », du moins au niveau du cerveau. Effectivement, la dexaméthasone ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique et son effet se produit principalement au niveau de la glande hypophysaire. À ce site, elle peut supprimer le fonctionnement de l'axe HHS et, ultimement, réduire les niveaux endogènes de cortisol.

La mémoire à long terme se compose de trois processus distincts : l'encodage ou l'acquisition de l'information, l'emmagasiner qui met en jeu un processus de consolidation en vue d'un maintien en mémoire et la récupération c'est-à-dire le processus de recherche et de rappel d'une information. Il est généralement admis que les effets délétères des GC sur les performances mnésiques s'observent à la phase de récupération de l'information (Lupien, Maheu, Tu, Fiocco, & Schramek, 2007). Par exemple, de Quervain, Roozendaal, Nitsch, McGaugh, & Hock (2000) ont demandé à des sujets sains d'apprendre une liste de 60 mots. La phase d'acquisition était suivie d'un rappel libre immédiat et différé (24 heures plus tard). De plus, ils ont administré

une dose de 25 mg de cortisone soit une heure avant l'encodage de la liste de mots, immédiatement après l'acquisition ou une heure avant la phase de récupération de l'information. Leurs résultats montrent une altération significative de la mémoire déclarative uniquement lorsque le stéroïde est administré une heure avant la phase de récupération, ce qui suggère un effet spécifique des GC sur la récupération à long terme d'information précédemment apprise. Ces résultats laissent sous-entendre que les processus de rappel de la mémoire verbale explicite seraient tout particulièrement vulnérables à des taux élevés de GC. Selon la théorie des traces multiples proposée par l'équipe de Nadel et Moscovitch (Nadel & Moscovitch, 1997), l'hippocampe est toujours sollicité pour le rappel des souvenirs épisodiques. Il est donc possible de suggérer que la récupération de ces souvenirs est vulnérable à une atteinte de l'hippocampe liée à une exposition prolongée aux GC.

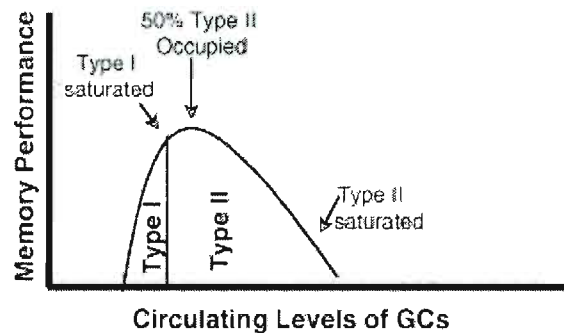
Des travaux de plus en plus nombreux suggèrent que les GC agissent également en tant que modulateur de la mémoire émotionnelle en se liant à leurs récepteurs localisés dans l'amygdale (Honkaniemi et al. 1992) – particulièrement dans les noyaux médian et central impliqués dans le décodage et contrôle de l'expression des émotions (Roozendaal, 2002). L'interaction entre les GC et l'amygdale a d'ailleurs été récemment démontrée chez l'humain (Merke et al. 2003) ainsi que les effets stimulants d'une administration de 20 mg d'hydrocortisone sur la consolidation en mémoire d'images à forte valence émotionnelle (positive et négative) par rapport à des images à contenu neutre (Buchanan & Lovaglio, 2001; Cahill, Gorski & Le, 2003). Roozendaal (2002) propose même que les GC poussent les mécanismes mnésiques vers une optimisation de la consolidation du matériel à contenu émotionnel, laquelle se ferait au détriment des processus de rappel. Bref, l'ensemble de ces résultats suggère que l'augmentation des taux de GC à la suite d'un stress peut provoquer des effets différents sur la mémorisation d'items ayant une forte valence émotionnelle par rapport aux items banaux non liés stress. En fait, des niveaux élevés de GC favoriseraient la mémorisation des stimuli ayant induit l'émotion (et l'élévation des niveaux de GC)

tout en réduisant celle des éléments non liés à la source de stress. Par contre, Abercrombie et ses collaborateurs (2003) ont, quant à eux, obtenu des résultats qui suggèrent que les GC augmentent la mémorisation des stimuli émotifs, de même que les stimuli neutres. En terminant, plus un événement revêt de l'importance, plus les ressources attentionnelles seront mobilisées en vue d'optimiser son emmagasinage et sa consolidation afin de solidement le mémoriser. Dans cette optique, des travaux récents révèlent que les GC favoriseraient la mémorisation des stimuli ayant induit l'émotion en augmentant l'attention portée à ceux-ci par l'entremise d'une activation noradrénergique impliquant l'amygdale et le locus coeruleus (Roosendaal, 2000). En fait, l'augmentation de la concentration sanguine des catécholamines, en agissant sur l'hippocampe, optimiserait l'encodage de l'évènement ayant induit l'émotion, tandis que les effets négatifs des GC sur l'hippocampe nuieraient à sa fonction de récupération des souvenirs.

Les informations de la section précédente s'inscrivent au cœur du débat actuel selon lequel les GC auraient des effets modulateurs, et non pas exclusivement négatifs, sur la mémoire humaine (Maheu & Lupien, 2003). En fait, de bas niveaux de GC, tout comme des niveaux élevés, entraînent des performances inférieures à des tâches de mémoire déclarative comparativement à des concentrations modérément élevées. Lupien et al. (2002) ont élégamment démontré ces effets en appliquant, chez de jeunes sujets sains, un protocole de remplacement hormonal. Ils ont d'abord administré un inhibiteur de la synthèse de cortisol (de la métyrapone), suivi d'une injection de 35 mg d'hydrocortisone afin de ramener les taux de cortisol des sujets à leur niveau de base. Les résultats montrent que le traitement à la métyrapone diminue significativement le rappel différé, comparativement au placebo, tandis qu'une administration d'hydrocortisone annule les effets de la métyrapone et ramène les capacités mnésiques à leur niveau optimal de fonctionnement. Ces résultats suggèrent que les effets des GC sur la mémoire humaine suivent une courbe en forme de U-inversé et que des concentrations optimales sont nécessaires au fonctionnement

adéquat de la mémoire. Ces données sont en accord avec les effets optimaux d'une concentration modérée de GC sur la potentialisation à long terme au sein de l'hippocampe (De Kloet et al. 1998; Kim & Diamond, 2002).

En résumé, les études nous montrent que des variations aiguës ou à court terme des niveaux de GC exercent une influence biphasique sur les capacités d'apprentissage et de mémoire dépendantes de l'intégrité de l'hippocampe. Chez le rat, plusieurs travaux ont attribué un rôle majeur au ratio d'occupation des récepteurs aux GC (MR/GR) à cette réponse biphasique (De Kloet et al. 1999). Selon cette hypothèse, le fonctionnement cognitif est amélioré lorsque la majeure partie des récepteurs MR et seulement une faible proportion des récepteurs GR sont occupées (au-dessus de la courbe). Par contre, quand les taux circulants de GC sont bas ou élevés (aux extrémités de la courbe), le ratio d'occupation des récepteurs MR/GR est faible et les performances cognitives seront altérées (figure 1.4).



**Figure 1.4** Occupation des récepteurs aux GC et performance mnésique

#### 1.4.3.3. L'hypercorticisme, le lobe frontal et la mémoire de travail

La mémoire de travail est un système actif de maintien et de traitement de l'information (Baddeley, 1995). De nombreux travaux montrent qu'une lésion de l'aire dorsolatérale du cortex préfrontal provoque, chez l'humain, une atteinte de la mémoire de travail (Owen, Downes, Sahakian, Polkey, & Robbins, 1990; Petrides & Milner, 1982). Des données neuropsychologiques appuient ces travaux. Par exemple, on peut observer chez des patients qui ont une lésion de l'aire dorsolatérale du cortex préfrontal une forte sensibilité à l'interférence cognitive qui peut se mesurer par des performances faibles à des tâches, telles que le Wisconsin Card Sorting Test, qui nécessitent l'inhibition d'une réponse saillante et le maintien en mémoire de travail de la réponse adéquate (Shimamura, 1995).

Des travaux récents associent maintenant des troubles de la mémoire de travail à une exposition aiguë aux GC. En fait, la mémoire de travail semble être plus sensible que la mémoire déclarative aux impacts d'une administration aiguë et à court terme de GC (Lupien et al. 2007). À titre d'exemple, Young, Sahakian, Robbins et Cowen (1999) ont administré, pendant 10 jours (2x/jour), à des jeunes hommes volontaires des capsules de 20 mg d'hydrocortisone ou un placebo. Leurs résultats ont montré que l'ingestion de cortisol s'accompagne d'une diminution des performances à des tâches cognitives sensibles à une atteinte des lobes préfrontaux (e.g. l'utilisation de stratégies appropriées à une tâche de mémoire de travail spatiale). Des résultats similaires ont été obtenus par Lupien et al. (1999). Dans cette étude, 40 jeunes volontaires ont reçu, pendant 100 minutes, une infusion d'hydrocortisone (40 µg/kg/hr, 300 µg/kg/hr, 600 µg/kg/hr) ou un placebo. Pendant l'infusion, les participants ont complété des épreuves de mémoire de travail (l'épreuve de Sternberg une technique de surapprentissage de plusieurs séries de chiffres présentées visuellement; Sternberg (1966)), de mémoire déclarative (le rappel de 12 paires de mots associés) et de vigilance (le CPT<sup>7</sup>). Leurs résultats ont montré que pendant la

---

<sup>7</sup> *Continuous Performance Test*

période d'infusion, la performance à la tâche de mémoire de travail est significativement réduite, tandis que celles qui mesurent la mémoire déclarative ainsi que la vigilance demeurent intactes. De plus, l'analyse des données appuie un effet dose-réponse des GC sur la mémoire de travail. Plus récemment, ces résultats ont été confirmés par Hsu, Garside, Massey et McAllister-Williams (2003). Ainsi, les résultats de ces trois études suggèrent que chez les jeunes adultes, la mémoire de travail est plus sensible que la mémoire déclarative aux effets délétères d'une administration aiguë d'hydrocortisone, ce qui soutient l'idée que les GC ont un impact significatif sur le fonctionnement des lobes frontaux. Par contre, Monk et Nelson (2002) obtiennent des résultats contradictoires. Plus spécifiquement, à la suite d'une administration de cortisol, leurs participants ont présenté une diminution de performance à une tâche de mémoire déclarative, tandis que celle à une tâche de mémoire de travail est demeurée inchangée. La variabilité au sein de l'ensemble de ces résultats, qui sont parfois même contradictoires, peut découler de différences méthodologiques telles que la nature (verbale ou visuelle) et la complexité des tâches mnésiques utilisées, les doses de GC administrées ainsi que la durée d'exposition aux stéroïdes (Hsu et al. 2003).

#### 1.4.3.4 L'hypercorticisme d'origine endogène et la cognition

Dans la section précédente, les effets d'une administration de GC sur les processus cognitifs d'individus sains ont été décrits. Maintenant, l'attention se portera sur les impacts au sein du fonctionnement cognitif d'une augmentation des niveaux endogènes de GC dans des conditions telles que l'exposition à un stress, le vieillissement et les états dépressifs.

##### *a) Le stress, les GC et la cognition*



Les GC sont relâchés lors d'une situation stressante. En fait, le stress en agissant sur le système hypothalamo-hypophysaire, est un déclencheur naturel de la libération des GC dans le sang. Le stress est donc fréquemment utilisé comme modèle expérimental de l'effet de l'hypercorticisme sur la cognition. Afin d'évaluer en laboratoire les effets d'un stress psychologique modéré sur la relâche de GC et le fonctionnement cognitif chez l'humain, Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer (1993) ont développé l'épreuve du *Trier Social Stress Test* (TSST). Les sujets soumis au TSST doivent discourir à propos d'un sujet neutre et résoudre des problèmes d'arithmétiques en public. De nombreuses études qui ont utilisé le TSST ont montré que cette procédure expérimentale entraîne des changements significatifs des paramètres cardiovasculaires, de plusieurs axes endocriniens, y compris l'axe HHS, ainsi que des perceptions subjectives du niveau de stress. Généralement, lorsque les participants sont soumis au TSST avant l'apprentissage ou avant le rappel d'une liste de mots, des niveaux élevés de cortisol sont associés à des performances réduites lors du rappel d'items à valence émotionnelle neutre (voir Jelici, Geraerts, Merckelbach, & Guerrieri, 2004; Lupien et al. 2005; Sauro, Jorgensen, & Pedlow, 2003; Takahashi et al. 2004). Il a été suggéré que les GC relâchés par l'organisme soumis à une situation stressante telle que le TSST seraient l'un des éléments responsables des effets délétères du stress sur la mémoire (Lupien & McEwen, 1997). Par contre, d'autres études n'ont montré aucun effet du TSST sur le rappel d'information neutre et suggèrent qu'un stress aigu n'entraîne aucun effet mesurable sur le fonctionnement mnésique chez une personne saine (Abercrombie, Speck, & Monticelli, 2006; Domes, Heinrichs, Rimmele, Reichwald, & Hautzinger, 2004; Hoffman & al' Absi, 2004; Kuhlmann, Piel & Wolf, 2005; Maheu, Collicutt, Kornik, Moszkowski, & Lupien, 2005).

L'heure de la journée (le matin ou à la fin de l'après-midi) ainsi que les niveaux circulants de cortisol au moment où l'événement stressant survient pourraient être des facteurs importants dans la compréhension des effets d'une élévation des GC sur les

performances mnésiques de matériel neutre à la suite d'un stress. En effet, puisque la relation entre les niveaux de GC et la mémoire suit une courbe en forme de U-inversé, il est proposé que la venue d'un événement stressant – et l'augmentation des taux de GC qui en découle – altère les performances mnésiques le matin, alors que les taux de cortisol sont élevés en raison des variations circadiennes de sa sécrétion, tandis qu'en fin d'après-midi, un même stress serait sans conséquence sur les performances mnésiques (Lupien et al. 2005). En résumé, des taux de GC physiologiquement bas faciliteraient le rappel d'information, alors que des taux élevés nuiraient à la mémoire.

*b) Le vieillissement, les GC et la cognition*

Il n'y a pas qu'un événement stressant qui puisse déclencher la relâche de GC et une augmentation des concentrations sanguines de cortisol n'est pas nécessairement un indicateur de stress. Il semble qu'un dérèglement de l'axe HHS dans le sens d'une hypersécrétion des GC soit aussi caractéristique du vieillissement (e.g., Orrell & O'Dwyer, 1995; Sapolsky, 1999; mais voir Carnes, Goodman, Lent, & Vo, 1993). En 1995, Lupien et al. ont publié les résultats d'une étude longitudinale obtenus auprès d'une cohorte de 51 personnes âgées entre 60 et 90 ans et en bonne santé. Sur une période de 3 à 6 ans, ils ont mesuré annuellement les concentrations sanguines de cortisol, divers indices biochimiques ainsi que les performances à de nombreuses tâches neuropsychologiques. Les données ont révélé que les sujets âgés présentant une augmentation progressive significative des taux de cortisol ont présenté des déficits aux tâches de mémoire déclarative et d'attention sélective comparativement aux personnes montrant une augmentation modérée ou une diminution des taux de cortisol. La performance mnésique des sujets âgés présentant une diminution des taux de cortisol avec les années s'est même avérée équivalente à celle des sujets jeunes (Lupien et al. 1994). Ces résultats montrent également qu'une augmentation croissante des niveaux sanguins de cortisol est un meilleur indice de prédiction des

atteintes cognitives que les concentrations obtenues à la fin de la période d'étude. Des résultats semblables ont été obtenus auprès d'un échantillon de 194 individus âgés entre 70 et 79 ans. Chez ces participants, Seeman et al. (1997) ont recueillis des échantillons de cortisol urinaire et ils ont administré plusieurs tâches de mémoire. Ces chercheurs ont constaté que chez les femmes, des niveaux d'excrétion élevés du cortisol corrèlent avec des performances faibles à des épreuves de rappel libre en mémoire verbale ainsi que de reconnaissance en mémoire spatiale. De plus, une élévation des taux de cortisol urinaire sur une période de 2½ années est associée à un déclin du fonctionnement mnésique. Plus récemment, les travaux de Li et al. (2006) ont démontré que des sujets âgés qui, sur une période de 3 ans, ont une pente positive de leurs taux salivaires de cortisol ont des performances mnésiques et exécutives déficitaires à la fin de la période d'étude, de même qu'aux évaluations initiales et intermédiaires. Bref, ces travaux suggèrent que le déclin cognitif associé à une concentration élevée de GC est le résultat à la fois d'une exposition à long terme à des niveaux élevés de cortisol (« l'histoire » de la cortisolémie) ainsi qu'à des niveaux « actuels » élevés de cortisol (Lupien et al. 1994).

Tel que mentionné précédemment, une exposition prolongée aux GC provoque – chez le rat et chez l'humain – des dommages importants des cellules pyramidales de l'hippocampe. Lupien et al. (1998) ont démontré que les personnes âgées qui présentaient une élévation des concentrations de cortisol sur une période de quatre ans montraient également une atrophie de 14 % de l'hippocampe. De plus, la sévérité de l'atrophie hippocampique corrélait fortement avec la pente des augmentations annuelles des niveaux de cortisol de même qu'avec les taux de cortisol sanguin à la fin de la période d'étude. Plus récemment, MacLulich, Deary et Starr (2005) ont mesuré chez 97 hommes âgés en bonne santé les niveaux plasmatiques de cortisol, à 09h00 et 14h30, ainsi le volume des hippocampes, du lobe temporal et du lobe frontal. Ils ont également administré à leurs participants une batterie de tests neuropsychologiques. Leurs résultats ont mis en lumière des corrélations négatives

significatives entre les taux de cortisol et le rappel différé d'une histoire ainsi que les taux de cortisol et la vitesse de traitement de l'information. Par contre, ils n'ont observé aucune corrélation significative entre les taux de GC et les volumes cérébraux (MacLulich et al. 2005). Ces résultats concordent avec ceux de Shamy et al. (2006) qui ont démontré que la diminution des performances cognitives chez des singes âgés survient indépendamment d'une atrophie de l'hippocampe. Par la suite, quelques chercheurs ont suggéré que l'association entre des taux élevés de cortisol et des atteintes du fonctionnement cognitif soit le résultat d'une diminution du nombre de récepteurs aux GC dans l'hippocampe (Sapolsky et al. 1986). Par contre, tout récemment, Perlman, Webster, Herman, Kleinman et Weickert (2007) ont mesuré les ARNm des récepteurs GR dans trois régions corticales (le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex visuel associatif et le cortex visuel primaire) et l'hippocampe chez des sujets appartenant à cinq groupes d'âge (enfants, adolescents, jeunes adultes, adultes et âgés). Ils ont montré un effet de l'âge sur l'expression des ARNm des récepteurs GR uniquement au niveau des régions corticales, avec une concentration plus grande chez les adolescents et les adultes comparativement aux enfants et aux personnes âgées. Perlman et al. (2007) ont porté un intérêt particulier à l'accroissement de l'expression des ARNm des récepteurs GR dans le cortex préfrontal des adolescents et des adultes. Selon ces auteurs, la période de l'adolescence est l'étape finale de la maturation du cortex préfrontal en ce qui a trait à la réorganisation synaptique (Bourgeois, Goldman-Rakic & Rakic, 1994) de même qu'un moment où la vulnérabilité aux maladies neuropsychiatriques est accrue résultant peut être d'une réponse accentuée aux événements stressants. En fait, des niveaux élevés de récepteurs aux GC dans le cortex préfrontal de l'adolescent pourrait entraîner une sensibilité accrue aux GC et une augmentation de la rétroaction négative de l'axe HHS, ayant comme impact un effet protecteur ou adaptatif aux changements physiologiques et psychologiques liés à l'adolescence (Perlman et al., 2007).

*c) La dépression, les GC et la cognition*

Des personnes souffrant de certaines maladies psychiatriques, comme la dépression et l'anxiété, peuvent également avoir des concentrations de base élevées de GC. On sait qu'un pourcentage élevé de patients déprimés a un fonctionnement perturbé de l'axe HHS qui s'exprime par une élévation des niveaux de base de cortisol sanguin ainsi que par une réponse anormale du cortisol plasmatique au test de suppression à la dexaméthasone (Carrol, 1982; Thase et al. 1996). De plus, on reconnaît que les patients déprimés dont le fonctionnement de l'axe HHS est perturbé montrent des déficits particulièrement sévères de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives (Abas, Sahakian, & Levy, 1990; Alexopoulos et al. 2000; Beats, Sahakian, & Levy, 1996). En fait, les résultats des évaluations neuropsychologiques des patients déprimés suggèrent un profil de troubles cognitifs très comparable à celui observé lors d'une atteinte de type frontal. Rubinow, Post, Savard et Gold (1984) ont montré qu'il existait une corrélation positive entre les concentrations moyennes de cortisol libre urinaire et le nombre d'erreurs à une tâche de catégorisation chez des patients déprimés. Wolkowitz et al. (1990), quant à eux, ont montré que des patients déprimés avec une réponse anormale de suppression du cortisol à la dexaméthasone, commettaient un plus grand nombre de fausses reconnaissances à une tâche de mémoire verbale comparativement à des sujets contrôles. Plus récemment, Van Londen et al. (1998) ont mis en évidence, chez des patients souffrant de dépression majeure une corrélation négative entre les scores à des tâches d'apprentissage et de mémoire et les concentrations plasmatiques moyennes de cortisol. Aujourd'hui, la question de savoir si les troubles cognitifs qui accompagnent la dépression résultent d'un mécanisme cognitif général – tel que l'attention – n'est toujours pas résolue. Néanmoins, les difficultés cognitives semblent plus sévères lorsque la tâche à accomplir nécessite un effort cognitif soutenu de la part du patient. Ceci est appuyé par les résultats de Den Hartog, Derix, Van Bommel, Kremer et Jolles (2003) qui

suggèrent que le fonctionnement cognitif des patients déprimés est caractérisé par une diminution de la vitesse de traitement de l'information.

Bien que le facteur neurobiologique probablement « responsable » des troubles cognitifs associés à la dépression soit une hyperactivité de l'axe HHS, cette question est encore débattue et certains auteurs suggèrent plutôt comme principale cause une atrophie de l'hippocampe. Afin d'appuyer leur position, ils évoquent le fait que fréquemment, les troubles cognitifs persistent à la suite d'un retour à la normale du fonctionnement de l'axe HHS et de la rémission de la dépression (Abas et al. 1990; Beats et al. 1996). De plus, ils proposent que des dommages permanents causés aux cellules hippocampiques, à la suite d'une exposition prolongée aux GC pendant la dépression, expliquent la persistance des déficits cognitifs chez des patients dont les symptômes affectifs sont résolus (Sapolsky, 2000). Des niveaux élevés de GC dans la dépression peuvent aussi endommager le fonctionnement de l'amygdale et du cortex préfrontal (Drevets et al. 1992; Drevets, Bogers, & Raichle, 2002). En fait, ces auteurs suggèrent que l'entrave causée aux connexions bilatérales entre la formation amygdalo-hippocampique et les circuits fronto-sous-corticaux, par des taux élevés de cortisol, contribue aux difficultés affectives, cognitives et comportementales des patients déprimés.

#### 1.4.3.5 Les manifestations cognitives du SC

Dans la section précédente, les impacts sur le fonctionnement cognitif d'une augmentation des niveaux endogènes de GC dans des conditions telles que l'exposition à un stress, le vieillissement et les états dépressifs ont été décrits. Dans cette section, les troubles cognitifs rencontrés dans le SC seront revus.

Des composantes cognitives font partie intégrante du SC où plus du tiers des malades atteints présentent des dérèglements graves ou modérés. Les déficits graves

les plus souvent observés touchent les fonctions mnésiques, psychomotrices (Mauri et al. 1993; Starkman et al., 1992) et visuospatiales (Whelan et al. 1980). Whelan et ses collègues (1980) ont évalué à l'aide d'une batterie neuropsychologique (*Michigan Neuropsychological Test Battery*) une série de 35 patients avec le SC (30 d'eux avec la MC). Leurs résultats indiquent que les déficits sont généralement plus fréquents et plus graves dans le domaine des habiletés visuospatiales comme la mémoire visuelle et les habiletés visuospatiales et visuo-constructives. Selon Smith (1979), les sujets avec SC présentent un profil cognitif similaire à celui retrouvé chez certains patients qui ont une encéphalopathie (p. ex., une infection cérébrale ou une atteinte anoxique), à savoir une atteinte bi-latérale diffuse avec une meilleure préservation des fonctions du langage et du raisonnement verbal. D'autres travaux sur les aspects cognitifs associés au SC révèlent aussi que des déficits de la mémoire, de l'attention et de la perception visuelle sont associés à un dérèglement hormonal. Starkman et ses collaborateurs (1986) ont questionné 23 patients avec le SC et leurs résultats révèlent que 66% de leur échantillon rapporte des difficultés de concentration et que 83% rapporte des troubles de la mémoire. De plus, la sévérité des troubles cognitifs était positivement corrélée avec les niveaux endogènes de cortisol et d'ACTH. Plus tard, en utilisant des sous-tests tirés de l'échelle de mémoire de Wechsler, Starkman et al. (1992) ont montré un déficit des fonctions mnésiques verbales et visuelles, tant à l'encodage initial qu'au rappel différé chez la majorité de leurs patients avec un SC – résultats qui ont été confirmés par la suite. En effet, Mauri et al. (1993), dans une étude auprès de patients atteints de la MC, ont aussi mis en évidence certains déficits cognitifs. Dans leur étude, les patients avaient des performances significativement plus faibles aux tests des histoires logiques et aux dessins de l'échelle de mémoire de Wechsler (WMS), tant en rappel immédiat que différé, à l'épreuve d'empan inverse, et à l'épreuve de substitution de symboles. Il n'y avait cependant aucune distinction par rapport à la norme quant aux résultats des autres épreuves (apprentissage de listes de mots, blocs de Corsi, matrices progressives de Raven en couleur, sous-test de similarités du WAIS, épreuves d'annulation, parcours A et B, épreuve de fluence

verbale ou tâche visuo-perceptuelle de complétion d'images). Mauri et collègues (1993) en avaient conclu à un déficit la mémoire verbale, mais également au plan de la mémoire visuo-spatiale et des fonctions de l'attention. Ces résultats sont appuyés par Miller et al. (1996) qui rapportent aussi, chez leurs patients atteints du SC, une différence significative de leurs scores comparativement à un groupe contrôle sur des mesures d'attention tirées du WMS (contrôle mental et empan). Martignoni et al. (1992), quant à eux, ont évalué 24 patients avec le SC et ont montré des déficits significatifs dans le rappel d'histoires logiques, à la fois immédiat et différé, dans la reproduction visuelle ainsi que dans la mémoire de travail verbale (mesurée avec une épreuve d'empan) et visuelle (mesurée avec une épreuve de substitution de symboles). Par contre, Dorn et Cerrone (2000) n'ont trouvé aucune différence significative entre les performances des patients SC et celles de sujets contrôles à l'ensemble des sous-tests du WAIS-R ainsi qu'aux trois échelles de quotient intellectuel (QI).

Plus récemment, la contribution de notre équipe à cette problématique des déficits cognitifs associés aux états d'hypercorticisme a été de montrer, chez des sujets atteints de SC avant correction de l'hypercorticisme, que les fonctions les plus affectées, en comparaison à des participants sains, appariés un à un sur des variables socio-démographiques, étaient celles qui se rapportent au traitement de l'information visuospatiale (mémoire visuelle, jugement d'orientation, représentation). De plus, nous avons aussi montré qu'il existait des déficits d'attention et de langage. Par exemple, dans une tâche d'attention sélective, les patients avec SC commettent plus d'erreurs que les sujets contrôles. Les performances à une épreuve de fluidité verbale sont aussi significativement réduites chez ces patients. En somme, ces résultats suggèrent une symptomatologie frontale et confirment l'impact des GC sur des structures cérébrales extra-hippocampiques (Forget et al. 2000).



### 1.5 Réversibilité des effets de l'hypercorticisme dans le SC

Contrairement à la plupart des manifestations physiques du SC qui disparaissent lorsque l'excès de sécrétion de cortisol est aboli, jusqu'à maintenant, la question de la réversibilité des effets délétères des GC sur le volume cérébral, le métabolisme du cerveau ainsi que le fonctionnement cognitif après la correction de l'hypercorticisme demeure sans réponse claire. Cette question est néanmoins capitale compte tenu du fait que l'hypercorticisme corrigé peut toujours s'accompagner de difficultés de nature fonctionnelle/psychosociale ainsi qu'une diminution du sentiment de bien-être. En fait, Heald et al. (2004) ont révélé que les patients atteints du SC rapportent une altération significative de leur bien-être psychologique et de leur fonctionnement psychosocial plusieurs années après la correction de l'hypercorticisme. De plus, les patients SC seraient plus atteints comparativement à des patients ayant été opérés afin d'exciser un autre type de tumeur hypophysaire (Heald et al. 2004). Très récemment, Lindsay, Nansel, Baid, Gumowski et Nieman (2006) a montré que le SC est associé à une altération de la qualité de vie relative à la santé, mesurée à l'aide du questionnaire HRQL (Health-related quality of life), et que cette altération ne se résorbe que partiellement après la correction de l'hypercorticisme. Selon ces auteurs, déterminer les facteurs modifiables qui entravent la réversibilité totale de la détérioration de la qualité de vie relative à la santé pourrait aider à réduire le fardeau physique et psychosocial du SC. Parallèlement à ces travaux, Iacobone, Mantero, Basso, Lumachi et Favia (2005) ont rapporté un rétablissement physique chez 95,6% de leurs patients atteints du SC quelques années après un traitement chirurgical efficace ainsi qu'une restauration des capacités fonctionnelles chez 93,3% de leur échantillon. Par contre, 26,7% des patients ne rapporte aucune amélioration de leur condition psychologique.

Récemment, Khiat, Bard, Lacroix et Bélanger (2000) se sont intéressés à la réversibilité des changements métaboliques mesurés par SRM dans les zones thalamique et frontale chez 10 patients atteints du SC dont les taux de GC étaient

corrigés depuis au moins 6 mois. Tel que mentionné plus tôt, le signal de Cho est diminué chez les patients SC avant traitement par rapport aux sujets sains. Après un traitement de l'hypercorticisme, le signal de Cho est significativement restauré dans les régions thalamique et frontale. Ces résultats sont interprétés par une levée de l'inhibition de la phospholipase A2 – qui dégrade la phosphatidylcholine – causée par le cortisol (Khiat et al. 2000).

En 1977, Heinz et al. avaient déjà mis en évidence, au CT scan, une atrophie du cortex cérébral et du cervelet chez un garçon de 9 ans avec le SC; réversible à la suite d'une normalisation des concentrations de GC. Plus tard, Starkman et al. (1999) se sont aussi intéressés à la réversibilité de l'atrophie cérébrale suite à la correction des niveaux de GC chez des patients atteints du SC. Leurs résultats montrent une augmentation de 10% du volume de la formation hippocampique après un traitement chirurgical de la condition d'hypercorticisme. Cette augmentation est significativement corrélée avec la diminution des niveaux de cortisol urinaire. De plus, bien qu'ils ne relèvent pas de changement significatif pour les mesures des noyaux caudés, ils observent une tendance vers une augmentation du volume de ces structures sous-corticales (Starkman et al. 1999; Starkman et al. 2003). En 2002, Bourdeau et al. ont évalué 22 patients SC environ 40 mois après l'obtention d'un état d'eucorticisme. Ils notent un retour vers la normale des indices d'atrophie intéressant le diamètre du troisième ventricule ainsi que des noyaux caudés. Très récemment, Hook et al. (2007) ont obtenu des mesures des volumes de la formation hippocampique ainsi que de la tête des noyaux caudés pendant la phase active de la MG et un an après la correction chirurgicale des niveaux de cortisol. Leurs résultats ont montré une augmentation significative du volume de la formation hippocampique à la suite du traitement, tandis que le volume des noyaux caudés est demeuré inchangé.

En ce qui concerne la réversibilité des troubles affectifs et cognitifs dans le SC, quelques études s'y sont intéressées suite au retour à la normale des niveaux de GC. Au plan affectif, Starkman et al. (1986) rapportent que suite à la correction des niveaux de cortisol, les symptômes de dépression disparaissent chez les patients atteints du SC. Ces résultats ont été confirmés par Dorn et al. (1997) qui ont suivi une cohorte de 29 patients jusqu'à un an après le traitement ainsi que par Forget et al. (2002) qui rapporte chez leurs patients SC une amélioration significative des scores de l'index de dépression de Beck 12 mois après le retour à la normale des niveaux de cortisol. Par contre, Hook et al. (2007) ne note aucun changement significatif des scores à l'échelle de dépression du SCL-90 chez leurs patients avec la MC une année et demi après le traitement chirurgical. Au plan du fonctionnement intellectuel, Varney, Alexander et MacIndoe (1984) notent une résorption des symptômes de démence suite à l'arrêt d'un traitement aux stéroïdes (prednisone et cortisone) chez des patients âgés. Toujours au plan cognitif, Mauri et al. (1993) ont montré une amélioration significative des performances aux épreuves de mémoire verbale, d'empan direct et de substitution de symboles chez 8 patients atteints du SC six mois après un retour à la normale des taux de cortisol. Dans cette étude, il n'y a cependant pas eu de changements de performance à la majorité des épreuves administrées. Martignoni et al. (1992) ont aussi rapporté chez sept de leurs vingt-quatre patients atteints du SC une amélioration de la mémoire verbale après un traitement chirurgical. Par contre, l'amélioration a été notée dans seulement deux des onze tâches cognitives. Plus récemment, Hook et al. (2007) ont montré des améliorations significatives à une tâche de mémoire verbale ainsi qu'à une épreuve de fluidité verbale un an après la correction chirurgicale des concentrations de cortisol chez des patients avec la MC. Cependant, aucun changement n'est survenu à une tâche d'attention. De plus, l'amélioration du rappel en mémoire verbale était associée à une diminution des niveaux de GC. Bref, l'ensemble de ces résultats suggère que certains des effets délétères de l'hypercorticolémie prolongée, sur le fonctionnement cognitif, sont potentiellement réversibles un an après le traitement du SC.

En revanche, trois études n'ont montré aucune amélioration dans le fonctionnement cognitif de patients atteints du SC suite à la correction des niveaux de GC. Premièrement, Dorn et Cerrone (2000) ont comparé les performances cognitives au WAIS-R de 33 patients avec le SC avant et 12 mois après un traitement de l'hypercorticisme. L'ensemble des résultats ne révèle aucune amélioration statistiquement significative du fonctionnement cognitif post-traitement (Dorn & Cerrone, 2000). À l'aide d'une large batterie couvrant l'ensemble des fonctions cognitives, Forget et al. (2002) ont évalué 13 patients atteints du SC, un an après le retour à la normale des niveaux de cortisol. La réévaluation neuropsychologique démontre qu'à l'exception d'une épreuve d'organisation visuelle, l'ensemble des performances cognitives demeure inchangé. Plus récemment, Merke et al. (2005) ont procédé, chez onze enfants atteints du SC (âgés entre 8 et 16 ans), à une évaluation neuropsychologique pendant la phase active et un an après la correction de l'hypercorticisme. Avant le traitement, ces enfants obtiennent un quotient intellectuel comparable à celui d'un groupe contrôle. Par contre, un an après la correction de l'hypercorticisme, les résultats révèlent une réduction significative de leur quotient intellectuel global ainsi qu'une diminution de leur rendement académique (Merke et al. 2005). En somme, l'ensemble de ces données suggère que la correction de l'hypercorticisme n'est pas nécessairement corrélée avec l'amélioration à court terme des fonctions cognitives.

En conclusion, malgré un manque de consensus parmi des chercheurs dans l'ensemble des fonctions cognitives altérées chez les patients atteints du SC, la plupart s'accordent pour souligner la présence de désordres au niveau de l'attention et de la mémoire pendant la phase active de la maladie. Par contre, après le traitement de l'hypercorticisme, les index de l'amélioration des processus cognitifs sont plus parcimonieux et exigeront des études complémentaires sur des périodes prolongées.

## 1.6 But de l'étude

Considérant le rôle des GC et les effets de l'hypercorticisme sur le fonctionnement intellectuel, on peut conclure qu'il existe des manifestations d'ordre cognitif d'une élévation prolongée des niveaux de GC. De plus, la littérature scientifique montre que le SC représente un bon modèle pour étudier les effets d'un hypercorticisme chronique sur les aspects fonctionnels du SNC.

Jusqu'à maintenant, dans tous les champs cognitifs évalués, on a pu constater l'hétérogénéité de l'évolution avec l'amélioration de certaines performances seulement. De plus, il s'avère important de réaliser qu'un délai de plusieurs mois ou années, après correction des niveaux élevés de cortisol, peut exister avant la rémission complète des déficits cognitifs. Ainsi, il est possible qu'un suivi plus étendu montre une plus grande normalisation des performances cognitives. Cette perspective longitudinale pourrait s'avérer une donnée importante pour aider notre compréhension des mécanismes d'influence des GC. En effet, l'amélioration partielle des indices de perturbations cognitives, après correction des niveaux de cortisol, suggère le commencement d'une rémission plus générale tout en démontrant que les conséquences négatives d'un hypercorticisme ne sont pas nécessairement permanentes.

Dans cette perspective, l'objectif principal de cette étude exploratoire était d'élucider la question de réversibilité ou de permanence des effets des GC sur le fonctionnement cognitif en évaluant des patients atteints d'un SC endogène sur une période de trois ans après la correction de l'hypercorticisme. Les performances neuropsychologiques des patients en état d'hypercorticisme ont été comparées aux mesures neuropsychologiques prises un an, deux ans et trois ans après le retour à la normale des niveaux de cortisol. Contrairement aux travaux cités dans la section précédente, le choix élargi des épreuves cognitives a permis d'explorer un plus grand

nombre de dimensions du fonctionnement intellectuel. De plus, les travaux antérieurs ont limité leur suivi à une période de 18 mois. Cette étude visait donc à mieux comprendre dans quelle mesure les patrons de déficits neuropsychologiques observés au cours de la phase active d'hypersécrétion de cortisol sont affectés à long terme par la correction de l'hypercorticisme.

## CHAPITRE II

### MÉTHODOLOGIE

#### 2.1. Sélection et recrutement des sujets

Deux groupes de 18 sujets chacun (15 sujets féminins et 3 sujets masculins), âgés de 26 à 56 ans, ont participé à cette étude. Le groupe expérimental était constitué de patients souffrants d'un SC d'origine endogène (ACTH-dépendant ou maladie de Cushing et ACTH-indépendant ; c.f., évaluation endocrinienne). L'âge moyen des patients atteints du SC était de  $39.2 \text{ ans} \pm 9.8$ , et la scolarité moyenne était de  $11.9 \pm 3.4$ . Ces sujets présentaient des signes et symptômes cliniques évocateurs d'un SC accompagné de critères biochimiques nets. Le diagnostic du SC a été attesté par des dosages hormonaux standards qui ont confirmé une production élevée reproductible de cortisol plasmatique tel qu'évalué toutes les deux heures sur une période de 24 heures ainsi qu'une perturbation du cycle circadien, des taux de cortisol libre urinaire sur 24 heures anormalement élevés, un test de freinage à la dexaméthasone inefficace et des taux d'ACTH plasmatique inappropriés selon l'étiologie. La durée moyenne de l'hypercorticisme a été de  $15.6 \text{ mois} \pm 2.5$ . Des analyses endocriniennes complémentaires ont également été obtenues : les niveaux plasmatiques de testostérone libre, de sulfate de dehydroepiandrosterone (DHEAS), d'estradiol, d'aldostérone, de rénine, et de  $T_4$  libre. Finalement, des mesures de la pression artérielle, du poids, de la taille, d'ostéodensitométrie osseuse, un bilan calcique de 24 heures et des photographies médicales ont aussi été collectés. Les patients ont été recrutés entre 1997 et 2001 par les docteurs André Lacroix, Maurice Somma et Céline Bard auprès des services d'endocrinologie et autres du CHUM.

Un deuxième groupe de sujets contrôles était apparié selon l'âge ( $41.7 \pm 9.5$ ), le sexe, le niveau de scolarité ( $13.2 \pm 3.4$ ), la langue maternelle et la dominance manuelle aux sujets du groupe expérimental. Ils étaient sélectionnés suite à une annonce publique dans les journaux et ne devaient auto-rapporter aucune maladie endocrinienne, le dossier médicale des sujets contrôles n'ayant pas été consulté. Tous les sujets retenus (groupes expérimental et contrôle) n'avaient aucune maladie chronique (y compris les troubles psychiatrique), d'alcoolisme ou traumatisme cérébral antérieur. Aucun des sujets retenus ne consommaient des psychotropes. Finalement, compte tenu que la faible incidence du SC, la présence de changements endocriniens tels que ceux associés à la ménopause et à l'andropause n'ont pas été contrôlés chez l'ensemble des sujets de l'étude.

## 2.2. Mesures

### 2.2.1 Évaluation neuropsychologique

Les épreuves neuropsychologiques étaient administrées par des assistantes de recherche habilitées à l'évaluation neuropsychologique par une formation de niveau doctorale, incluant une formation théorique et pratique en milieu clinique. La batterie de tests administrés incluait des épreuves d'attention, de mémoire verbale, de mémoire visuo-spatiale, de fonctions exécutives, de traitement visuo-spatial, et de fonctionnement intellectuel global.

#### 2.2.1.1 Fonctionnement intellectuel global

Le quotient intellectuel des participants a été calculé à partir des sous-tests du WAIS-R. Strauss, Sherman et Spreen (2006) rapportent qu'une réévaluation après moins d'un an peut entraîner un effet d'apprentissage modeste, mais qu'à plus d'un an, cet effet est négligeable.



### 2.2.1.2 Fonctions attentionnelles

Quatre épreuves ont été retenues afin de mesurer l'attention. La tâche d'annulation de lettre, adaptée par Richer, Décary, Lapierre et Rouleau (1993) à partir du test *d2* de Brickenkamp (1966), comprend trois conditions de difficulté grandissante. Dans un premier temps, le participant est invité à détecter le plus rapidement possible la cible parmi des lettres « d », ce qui donne une mesure de vitesse de détection simple. Dans un deuxième temps, le participant doit trouver la cible parmi plusieurs distracteurs et finalement trouver trois cibles différentes parmi les distracteurs morphologiquement proches. Cette épreuve est particulièrement intéressante, car elle associe des consignes simples, une courte durée de passation et une analyse à la fois quantitative (vitesse) et qualitative des performances (type d'erreur). Les valeurs psychométriques de cette forme modifiée du test *d2* par Richer et al. (1993) ne sont pas disponibles. Une épreuve de barrage, le *test de repérage de cloches* (Gauthier, Dehaut, & Joannette, 1989) permet aussi l'évaluation de l'attention sélective. Il consiste à repérer sur une feuille 8½ X 11, 35 cloches parmi 310 silhouettes d'objets. Les participants doivent marquer toutes les cloches le plus rapidement possible. La fidélité test-retest avec un intervalle de deux semaines entre les deux passations est de .69 (Gauthier, Dehaut, & Joannette, 1989). À notre connaissance, il n'existe aucune donnée sur l'effet de pratique. Le *sous-test d'empan* tiré de l'échelle d'intelligence de Wechsler-révisée (WAIS-R, Wechsler, 1981) évalue, quant à lui, la capacité attentionnelle. La fidélité test-retest du test d'empan se situe entre .66 et .89 compte tenu de l'intervalle entre les deux mesures (Lezak, 2004). L'effet de pratique est négligeable (McCaffrey, Duff, & Westevelt, 2000). Le *sous-test de substitution de symbole* tiré du WAIS-R est une épreuve chronométrée qui permet d'évaluer la rapidité motrice ainsi que la vitesse de traitement de l'information. Cette épreuve consiste à demander au participant de copier le plus rapidement possible le symbole correspondant à un chiffre donné selon un modèle de référence présenté en haut de la page et qui demeure à la disposition du sujet pendant

toute l'épreuve. Le score brut est égal au nombre de symboles correctement dessinés en 90 secondes. Ce test est très sensible aux dommages cérébraux (Lezak, 2004). La fidélité test-retest est élevée avec des coefficients de corrélation entre .82 et .88 et l'effet de pratique est inexistant après un délai entre deux passations d'une semaine à trois mois (Lezak, 2004). Finalement, une épreuve de poursuite visuelle, le *test de parcours A et B* (Army Individual Test Battery, 1944) permet d'apprécier la flexibilité mentale du participant dans le contrôle du déroulement d'une activité portant sur l'alternance entre deux concepts simples. Dans la partie A du test, le sujet doit relier au crayon des nombres par ordre croissant, les nombres étant disséminés aléatoirement sur une page. Dans la partie B, le sujet doit relier alternativement un nombre à une lettre de manière croissante (1 -A-2-B-3-C-4-D...). On demande au sujet d'aller le plus vite possible sans lever le crayon. Les coefficients de fidélité test-retest varient entre .6 et .9 (Lezak, 2004). L'effet de pratique du parcours B, bien que présent, s'estompe après six mois (McCaffrey, Ortega, & Haase, 1993). En résumé, ces quatre épreuves ont permis d'évaluer trois composantes importantes de l'attention : la vitesse de traitement de l'information (la condition première du *d2*, le *test de parcours A* et le *sous-test de substitution de symbole*), l'attention sélective (la troisième condition du *d2*, le *test de parcours B* et le *test de repérage de cloches*) et la capacité de traitement de l'information (le *sous-test d'empan*).

### 2.2.1.3 Apprentissage et mémoire verbale

Les fonctions mnésiques verbales – l'apprentissage, le rappel et la reconnaissance – ont été évaluées à l'aide de la forme québécoise du *CVLT*<sup>8</sup> (Nolin, 1992). Le test est constitué de deux listes (A et B) présentées au sujet comme étant les listes d'achats du " Lundi " et du " Mardi ". En premier lieu, on évalue l'habileté à se rappeler la " Liste A " composée de 16 mots (quatre mots pour chacune de quatre catégories

---

<sup>8</sup> CVLT : *California Verbal Learning Test*

sémantiques) au cours de cinq essais. La " Liste B " est ensuite présentée pour un seul essai afin de créer une situation d'interférence. Cette liste comprend deux catégories tirées de la Liste A et deux catégories nouvelles. L'essai de la Liste B est ensuite immédiatement suivi par un rappel libre et un rappel indicé par catégorie de la Liste A. Après un délai de 20 minutes, le sujet doit produire à nouveau un rappel libre, un rappel indicé et une reconnaissance de type oui/non de la Liste A. La fidélité test-retest varie entre .49 et .79, selon les différents scores utilisés (Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 1987). Par ailleurs, les études démontrent l'existence d'un effet de pratique prononcé après un délai d'une dizaine de jours en ce qui concerne le total de rappel immédiat de la Liste A (les cinq essais). Toutefois, cet effet s'estompe sensiblement lorsque l'intervalle est d'un an.

#### 2.2.1.4 Mémoire visuelle

La mémoire visuospatiale a été évaluée par deux épreuves. La mémorisation des *dessins de la WMS* (Wechsler, 1974) permet l'évaluation du rappel immédiat et différé de quatre figures géométriques simples. Mittenberg, Burton, Darrow, & Thompson (1992) rapportent une fidélité test-retest de .87 pour le rappel immédiat et différé. Comme la plupart des épreuves de mémoire, les *dessins de la WMS* présentent un effet de pratique. Par contre, les gains en rappel immédiat ainsi qu'en rappel différé sont très faibles et quasi sans conséquence (Lezak, 2004). Le *test de rétention visuelle* (Benton, 1992) explore la capacité de mémorisation immédiate et à court terme (10 secondes) de figures géométriques de plus en plus complexes ainsi que leur position relative. La fidélité test-retest est stable et élevée avec un coefficient de .80 (Straus et al. 2006). En ce qui a trait l'effet de pratique, les données sont incertaines. Lezak (2004), qui a administré l'épreuve à trois reprises à des sujets sains à des intervalles de 6 à 12 mois, n'a trouvé aucune amélioration des scores. En revanche, Larrabee et Levine (1986) ont obtenu un gain d'au moins 1 point entre deux passations espacées de 10 à 13 mois chez des participants âgés entre 60 et 90

ans. Des résultats similaires ont été rapportés par Youngjohn, Larrabee et Crook (1992) dans leur groupe d'adultes âgés de 17 à 82 ans et réévalués après un intervalle d'environ 3 semaines.

#### 2.2.1.5 Traitement de l'information visuospatiale

Trois tests ont été retenus pour l'évaluation du traitement visuospatial. Dans le *test de jugement de l'orientation de lignes* (JOL ; Benton, Hamsher, Varney, & Spreen, 1983), le participant doit choisir parmi onze lignes dont l'angle d'orientation varie de 0 à 180°, les deux lignes qui correspondent aux deux segments stimulus qui lui sont présentés. Le test contient trente paires de segments stimulus. La fidélité test-retest est de .59, un an après la première passation (Lezak, 2004). L'effet de pratique est quasi inexistant (Lezak, 2004). L'*épreuve d'organisation visuelle de Hooper* (Hooper, 1983) explore les habiletés d'organisation et d'intégration du matériel visuel. Les participants doivent nommer 30 objets dont l'image est présentée de manière fragmentée. Le coefficient de fidélité test-retest est de .86 (Lezak, 2004). À notre connaissance, il n'existe aucune donnée sur l'effet de pratique. Le *sous-test des blocs* du WAIS-R évalue les habiletés de perception et d'organisation visuospatiales ainsi que l'exécution de construction. Cette épreuve consiste à présenter des blocs ainsi qu'une image au participant et ce dernier doit reproduire, à l'aide des blocs rouge et blanc, le modèle illustré. La fidélité test-retest est de .88 avec un délai de 12 semaines entre les deux passations (Lezak, 2004). À notre connaissance, il n'existe aucune donnée sur l'effet de pratique.

#### 2.2.1.6 Fonctions exécutives

Le *test de Stroop* (Stroop, 1935) mesure les processus inhibiteurs, soit l'inhibition de la réponse saillante au profit d'une réponse moins saillante. Dans un premier temps, le sujet doit lire des noms de couleurs, puis nommer la représentation de ces

mêmes couleurs et dans un troisième temps, nommer la couleur de l'encre dans laquelle est écrit le nom de la couleur. Il s'agit donc d'inhiber le mécanisme de lecture au profit de celui, moins automatique, de dénomination. Cela génère un ralentissement produit par l'interférence de l'information sémantique activée automatiquement. Le temps nécessaire pour compléter chaque condition ainsi que le nombre d'erreurs commises sont mesurés. La fidélité test-retest à 1 mois est de .9, .83 et .91 pour chacune des trois conditions du test (Lezak, 2004). En ce qui concerne l'effet de pratique, les données sont inconstantes. Plusieurs études ne montrent pratiquement aucun effet de pratique, tandis que d'autres révèlent des gains considérables à la deuxième et la troisième passation (McCaffrey et al. 2000), mais pas aux suivantes (Connor, Franzen, & Sharp, 1988 ; Sacks, Clark, Pols, & Geffen, 1991). De plus, Franzen et al. (1987) montrent un effet de pratique uniquement à la condition de lecture de mots, tandis que Lemay, Bédard, Rouleau et Tremblay (2004) révèlent un effet de pratique à l'ensemble des variables à l'exception de la vitesse de lecture de mots.

Deux tests ont contribué à l'évaluation des habiletés de raisonnement et de conceptualisation. Le *sous-test des similitudes* du WAIS-R évalue les capacités de conceptualisation qui font partie des fonctions exécutives. Les participants doivent expliquer le point commun entre deux mots d'une paire d'un même champ sémantique. Le *test des matrices progressives de Raven* (Raven, Court, & Raven, 1976) est une épreuve de raisonnement de modalité visuelle (Strauss et al. 2006). Il s'agit de compléter logiquement une série graphique à l'aide de choix de réponses. La fidélité test-retest se situe entre .70 et .90 (Lezak, 2004). À notre connaissance, il n'existe aucune donnée sur l'effet de pratique.

### 2.2.2 Évaluation de la dépression

La dépression a été évaluée avec *l'Inventaire de dépression de Beck* (IDB; Beck,

1987) où l'on retrouve les éléments affectifs, cognitifs et végétatifs caractéristiques du syndrome dépressif. Le score a été modifié en omettant les items 18, 19 et 20 car des préoccupations concernant la santé sont des réponses attendues chez des patients atteints du SC et des changements de l'appétit et du poids sont attribués à l'hypercorticisme. Ces scores ne sont pas équivalents aux scores de dépression dérivés de l'IDB.

### 2.2.3 Évaluation endocrinienne

#### 2.2.3.1 Confirmation du diagnostic pour les patients avec SC

Le diagnostic a été confirmé par un protocole standard d'évaluation endocrinienne du SC: une excrétion excessive reproductible de cortisol urinaire sur une période de 24 heures; une perte du cycle circadien du cortisol plasmatique évalué toutes les 2 heures sur une période de 24 heures; une réponse anormale de suppression du cortisol plasmatique à la dexaméthasone; et des taux d'ACTH plasmatique inappropriés selon l'étiologie. Dans tous les cas de SC endogène, le diagnostic sera confirmé par la pathologie des tumeurs réséquées. Les taux de cortisol urinaire et plasmatique ont été évalués par dosages radioimmunologiques ou radioimmunométriques. L'estimation de la durée de l'hypercorticisme a été évaluée à l'aide d'un questionnaire subjectif rétrospectif portant sur le moment d'apparition des premiers symptômes.

#### 2.2.3.2 Confirmation de la correction de l'hypercorticisme des SC post-traitement

Les patients avec SC endogène ont été investigués à nouveau après la guérison de leur SC et le retour à des doses physiologiques de GC. Plus spécifiquement, les patients devaient présenter, de façon reproductible, sur une période de 24 heures, des

valeurs de cortisol urinaire libre normales (endogènes ou de remplacement avec de l'hydrocortisone); des réponses appropriées au test de suppression à la dexaméthasone du cortisol plasmatique et un cycle circadien du cortisol normal.

### 2.3. Procédures

Avant de débiter leur participation, tous les sujets ont signé le formulaire de consentement éclairé approuvé par le comité d'éthique de Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Les patients ont premièrement été évalués dans la phase active de la maladie (pré-traitement). Ils ont été réévalués à trois reprises soit 12, 24 et 36 mois après l'obtention d'un état d'eucorticisme. Cet état est confirmé lorsqu'il y a retour à la normale des taux de cortisol libre urinaire sur 24 heures ou lorsque les doses de remplacement d'hydrocortisone sont de 20 mg ou moins. L'intervalle entre l'évaluation « pré-traitement » et celle à 12 mois après le retour à la normale des niveaux de cortisol était différent pour chacun patient. L'intervalle de temps entre les mesures prises avant et après la première réévaluation variait de 13 à 25 mois ( $19.8 \text{ mois} \pm 3.4$ ). À chaque évaluation, l'ensemble des épreuves neuropsychologiques ainsi que l'inventaire de dépression de Beck ont été administrés. En raison de la haute fidélité test-retest des épreuves neuropsychologiques sélectionnées et vu la durée qui séparait les évaluations neuropsychologiques, peu d'effet d'apprentissage était appréhendé. En ce qui concerne le groupe contrôle, les sujets ont été évalués une seule fois.

L'ensemble des évaluations pré-traitements (neuropsychologique et endocrinienne) a été effectué dans la même semaine. L'évaluation neuropsychologique se déroulerait en deux sessions d'environ 2.5 heures chacune étalée sur deux jours, avec des périodes de repos au besoin. Tous les participants ont été évalués individuellement dans une pièce silencieuse. Lors de la première rencontre, une courte entrevue préliminaire a permis de recueillir des informations sur

l'historique personnel et médical du participant.

#### 2.4. Analyse des données

Les données ont été analysées à l'aide de la version 12.0 du logiciel Statistical Package for the Social Science (SPSS Inc., Chicago, IL). Les résultats sont exprimés en scores moyens  $\pm$  écart-type. Toutes les données ont été interprétées au seuil alpha bicaudal de .05. En raison de la nature clinique, descriptive et exploratoire de l'évaluation neuropsychologique de cette étude, aucune correction de Bonferroni n'a été appliquée au seuil de probabilité.

Premièrement, des analyses de variance multivariées (MANOVA) et univariées (ANOVA) ont porté sur les comparaisons entre les performances neuropsychologiques des patients Cushing avant le traitement et des sujets contrôles afin de faire ressortir les effets significatifs de l'hypercortisolémie sur les performances aux épreuves neuropsychologiques. Ensuite, dans le but d'examiner l'impact éventuel de la dépression sur les variables principales, les scores de l'IDB ont été insérés comme covariable à l'ensemble de ces comparaisons.

Dans le but d'examiner les effets de la variable temps sur les scores des épreuves neuropsychologiques, une ANOVA à mesures répétées a été employée. De plus, à l'intérieur de chaque analyse des mesures neuropsychologiques, l'effet principal dû au passage du temps ont été testés en insérant le score de dépression comme covariable. Ces analyses avaient comme objectif d'établir les facteurs significativement associés à l'évolution du SC, après traitement, afin de déterminer dans quelle mesure un retour à la normale des fonctions endocriniennes est associé à une amélioration dans les performances aux tâches neuropsychologiques. Le chapitre qui suit rapporte les résultats de ces analyses.



## CHAPITRE III

### RÉSULTATS

#### 3.1. Comparaisons socio-démographiques

Le tableau 3.1 présente les données socio-démographiques de tous les participants. Des tests-t sur les moyennes de groupe ont été utilisés. Il n'y avait aucune différence d'âge ou de scolarité entre les deux groupes de sujets. L'apparition des symptômes variait entre 12 et 18 mois avant le diagnostic. Il est important de mentionner que la difficulté à évaluer précisément le début du SC, empêche de déterminer la durée de l'exposition à un excès de GC ainsi que l'impact de celle-ci sur le fonctionnement cognitif. Finalement, le tableau 3.1 montre une différence significative des scores à l'IDB, les patients avec le SC ayant obtenu une valeur significativement plus élevée que le groupe contrôle.

#### 3.2 Influence de la correction de l'hypercorticisme sur les scores à l'Inventaire de dépression de Beck

La figure 3.1 montre un effet principal de la variable temps sur les scores à l'Inventaire de dépression de Beck. Plus spécifiquement, les comparaisons des moyennes aux quatre temps de passation chez les patients atteints du SC montrent une amélioration significative à l'IDB 12 mois après le retour à la normale des taux de cortisol.

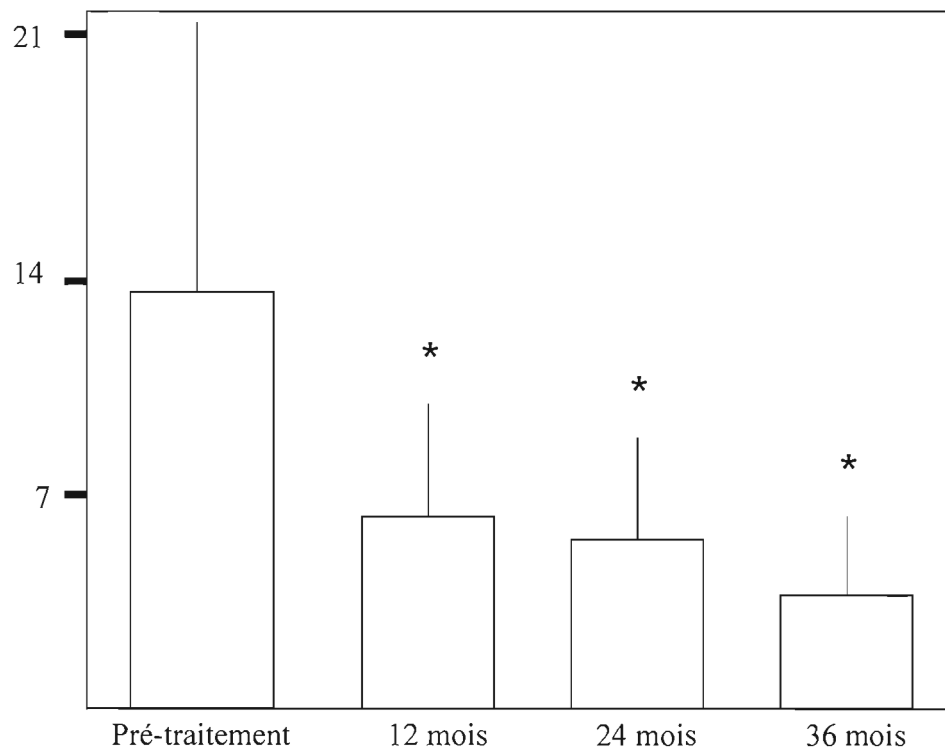
#### 3.3 Influence de la correction de l'hypercorticisme sur le fonctionnement neuropsychologique

L'objectif de cette étude consistait à déterminer l'effet d'un retour à la normale des niveaux de cortisol sur les fonctions neuropsychologiques. Six domaines cognitifs ont été

**Tableau 3.1**  
Comparaisons socio-démographiques

	Sujets Cushing (n=18)	Sujets contrôles (n=18)	t	p
Age (années)	39.56 ± 9.81	41.20 ± 5.16	-0.675	0.504
Scolarité (années)	11.89 ± 3.39	13.22 ± 3.39	- 1.18	0.246
Durée de l'hypercorticisme (mois)	15.60 ± 2.51	n.a.p. <sup>9</sup>	n.a.p.	n.a.p.
Inventaire de dépression	12.61 ± 8.31	5.05 ± 5.48	3.22	<b>0.003</b>

<sup>9</sup> n.a.p. = ne s'applique pas



**Figure 3.1** Influence de la correction de l'hypercorticisme sur les scores à l'Inventaire de dépression de Beck

\*  $p < 0,05$  ; versus les scores des sujets Cushing (prétraitement)

évalués, à savoir le fonctionnement intellectuel global, l'attention, l'apprentissage et la mémoire verbale, la mémoire visuelle, l'organisation visuospatiale ainsi que le fonctionnement exécutif. Outre ces analyses, des comparaisons des performances neuropsychologiques entre le groupe de sujets avec le SC et le groupe contrôle ont été faites en insérant comme covariable les scores de l'IDB. Les tableaux 3.2 (fonctionnement intellectuel global), 3.3 (fonctions attentionnelles), 3.4 (apprentissage et mémoire verbal), 3.5 (mémoire visuospatiale), 3.6 (organisation visuospatiale) et 3.7 (fonctions exécutives) montrent l'ensemble de ces résultats.

### 3.3.1 Le fonctionnement intellectuel global

À l'échelle globale du fonctionnement intellectuel (QI total), tous les participants ont obtenu un score se situant à l'intérieur de  $\pm 2$  ÉT. Les scores obtenus aux échelles verbale, de performance et globale ont été analysés à l'aide d'une MANOVA. Ces analyses ont révélé une différence significative entre les deux groupes (Pillai's = .241 ;  $F(1,32) = 3.38$ ,  $p = 0.03$ ). Les résultats des ANOVAs sont montrés au tableau 3.2. Il y avait une différence significative aux trois échelles du fonctionnement intellectuel, les patients avec le SC ayant obtenu des scores plus faibles que ceux du groupe contrôle. En insérant les scores de l'IDB comme covariable, il n'y a plus de différence significative entre les deux groupes à l'échelle de performance.

Le tableau 3.2 indique un effet principal de la variable temps sur les scores à l'échelle de performance. Plus spécifiquement, les comparaisons des moyennes aux quatre temps de passation chez les patients atteints du SC montrent une amélioration significative à l'échelle de performance 24 mois après le retour à la normale des taux de cortisol. En revanche, l'insertion des scores de l'IDB comme covariable révèle un effet significatif de la covariable ( $F(3,64) = 5.41$ ,  $p = 0.024$ ) ainsi que l'annulation de l'effet principal dû au passage du temps. Ces résultats suggèrent que la différence entre les deux groupes sur cette échelle peut s'expliquer par la présence de symptômes dépressifs chez les patients atteints du SC et que l'amélioration dans le temps des scores de l'échelle performance du fonctionnement intellectuel peut être tributaire de l'amélioration de l'état dépressif. Par contre, cette amélioration des résultats à l'échelle de performance pourrait aussi être imputable à un effet d'apprentissage, ces effets étant particulièrement évident dans les tâches chronométrées, ce qui est le cas de plusieurs des sous-tests de cette échelle.

**Tableau 3.2**Comparaisons des performances<sup>†</sup> entre sujets Cushing et sujets contrôles aux échelles du fonctionnement intellectuel global

	Sujets Cushing (n = 18)	Sujets contrôle (n = 18)			Sujets Cushing (n=18)				
	Pré-traitement		F	p	12 mois	24 mois	36 mois	F	p
QI verbal (+ covariable = scores IDB)	90.8 ± 9.9	102.2 ± 12.9	9.57 11.85	<b>0.004</b> <b>0.002</b>	93.8 ± 7.6	95.7 ± 9.7	94.7 ± 11.2	0.79	0.503
QI performance (+ covariable = scores IDB)	98.7 ± 12.7	109.4 ± 14.9	5.37 3.66	<b>0.027</b> 0.064	105.2 ± 13.3	112.3 ± 17.5*	113.9 ± 16.7**	3.28	<b>0.027</b>
QI total (+ covariable = scores IDB)	93.5 ± 9.7	105.7 ± 13.4	9.74 9.26	<b>0.004</b> <b>0.005</b>	98.3 ± 9.6	102.9 ± 13.5	102.5 ± 13.5*	2.19	0.097

<sup>†</sup> Les résultats sont exprimés en scores moyens ± écart-type

\* p ≤ 0.05; versus les scores des sujets Cushing (prétraitement)

\*\* p ≤ 0.01; versus les scores des sujets Cushing (prétraitement)

### 3.3.2 Fonctions attentionnelles

Les scores obtenus aux trois épreuves qui évaluent la vitesse de traitement de l'information ont été analysés à l'aide d'une MANOVA. Cette analyse n'a révélé aucune différence significative entre les deux groupes (Pillais's = .192 ;  $F(1,32) = 2.37, p = 0.478$ ). Les analyses univariées, quant à elles, ont montré une différence significative aux scores de la condition 1 du test de détection de cibles  $d_2$  ainsi qu'à la tâche de substitution des symboles; les patients avec le SC ayant été moins rapides que les sujets du groupe contrôle. En insérant les scores de l'IDB comme covariable, l'effet groupe sur les mesures de la vitesse de traitement de l'information est annulé. En ce qui a trait aux mesures de l'attention sélective, l'analyse multivariée ne montre aucune différence significative entre les deux groupes (Pillais's = .162 ;  $F(1,32) = 1.86, p = 0.339$ ). Toutefois, les analyses univariées montrent des différences significatives aux scores des épreuves de la condition 3 du test de détection de cibles  $d_2$  ainsi que du Parcours B; les patients avec le SC ayant encore cette fois été moins rapides que les sujets du groupe contrôle. Lorsque les analyses univariées ont été refaites avec l'ajout des scores de l'IDB comme covariable, cette fois-ci l'effet groupe perdure à la condition 3 du test de détection de cibles  $d_2$ . Finalement, aucune différence significative pour la mesure de la capacité de traitement de l'information (le *sous-test d'empan*) n'a été relevée entre les deux groupes. Le tableau 3.3 rapporte l'ensemble de ces analyses.

Des ANOVAs à mesures répétées ont été réalisés pour comparer les performances aux épreuves de la fonction attentionnelle avant et après le traitement de l'hypercorticisme. Le tableau 3.3 montre ces analyses. Les comparaisons des moyennes aux quatre temps de passation chez les patients atteints du SC ne montrent aucun effet principal de la variable temps à l'ensemble des mesures de la fonction attentionnelle. L'insertion des scores de l'IDB montre un effet significatif de la covariable sur deux mesures de la vitesse de traitement de l'information soit la condition 1 du test de détection de cibles  $d_2$  ( $F(3,64) = 4.01, p = 0.05$ ) ainsi qu'à la tâche de substitution des symboles ( $F(3,64) = 5.02, p = 0.029$ ). En revanche, la

**Tableau 3.3**  
 Comparaison des performances<sup>†</sup> entre sujets Cushing et sujets contrôle aux tests des fonctions attentionnelles<sup>10</sup>

	Sujets Cushing (n = 18)	Sujets contrôle (n = 18)			Sujets Cushing (n = 18)				
	Pré-traitment		F	p	12 mois	24 mois	36 mois	F	p
<b>Vitesse de traitement de l'information</b>									
D <sub>2</sub> (condition 1) (+ covariable = scores IDB)	3.8 ± 1.1	4.8 ± 1.2	6.39 1.96	<b>0.017</b> 0.171	4.1 ± 0.8	4.2 ± 0.9	4.1 ± 0.6	0.74	0.529
Parcours A (+ covariable = scores IDB)	0.9 ± 0,4	1.1 ± 0.4	1.53 0.15	0.225 0.701	0.9 ± 0.3	0.92 ± 0.3	0.99 ± 0.3	0.19	0.902
Substitution de symboles (+ covariable = scores IDB)	0.5 ± 0.2	0.7 ± 0.2	5.91 1.82	<b>0.021</b> 0.187	0.63 ± 0.2	0.64 ± 0.1	0.65 ± 0.1*	1.63	0.192

Tableau 3.3 (suite)

	Sujets Cushing (n = 18)	Sujets contrôle (n = 18)			Sujets Cushing (n=18)				
	Pré-traitment		F	p	12 mois	24 mois	36 mois	F	p
<b>Attention sélective</b>									
D <sub>2</sub> (condition 3) (+ covariable = scores IDB)	1.4 ± 0.3	1.7 ± 0.4	4.67 3.35	<b>0.017</b> <b>0.048</b>	1.34 ± 0.4	1.37 ± 0.3	1.46 ± 0.3	0.28	0.841
Parcours B-A (+ covariable = scores IDB)	0.4 ± 0.1	0.55 ± 0.2	4.73 2.94	<b>0.037</b> 0.097	0.48 ± 0.2	0.45 ± 0.1	0.49 ± 0.1	1.53	0.215
Test de repérage des cloches (+ covariable = scores IDB)	3.7 ± 1.7	4.0 ± 1.7	0.25 0.001	0.623 0.974	3.4 ± 1.2	3.6 ± 1.3	3.7 ± 1.2	0.23	0.876
<b>Capacité de traitement de l'information</b>									
Empan (+ covariable = scores IDB)	13.5 ± 3.2	14.6 ± 3.4	1.85 3.63	0.173 0.065	16.6 ± 4.1*	16.7 ± 3.4	15.6 ± 4.6*	2.46	0.072

† Les résultats sont exprimés en scores moyens ± écart-type

<sup>10</sup> Les mesures correspondent à la vitesse (items/seconde) sauf pour la mesure de l'empan

\* p ≤ 0.05; versus les scores des sujets Cushing (prétraitement)



covariable n'a aucun effet significatif sur une mesure de l'attention sélective (condition 3 du test de détection de cibles  $d_2$ ; ( $F(3,64) = 0.09, p = 0.758$ )).

Ces résultats permettent de proposer que la différence significative entre les deux groupes sur les scores de vitesse de traitement de l'information est tributaire des symptômes dépressifs. Par contre, la différence entre les deux groupes à une tâche d'attention sélective ne serait pas expliquée par la présence de symptômes dépressifs chez les patients atteints du SC et une amélioration des symptômes dépressifs ne s'accompagne pas d'une amélioration des performances de l'attention sélective.

### 3.3.3 Apprentissage et mémoire verbale

Les scores obtenus aux quatre mesures qui évaluent l'apprentissage verbal ont été analysés à l'aide d'une MANOVA. Cette analyse n'a révélé aucune différence significative entre les deux groupes (Pillais's = 0.136 ;  $F(1,32) = 1.22, p = 0.323$ ). Les résultats des analyses univariées sont montrés au tableau 3.4. Il y avait une différence significative au rappel de la liste B, les patients avec le SC ayant rappelé moins de mots que les participants du groupe contrôle. De plus, l'effet groupe sur le rappel de la liste B demeure lorsque les scores de l'IDB sont insérés comme covariable. En ce qui concerne la mémoire verbale, les analyses multivariées (Pillais's = .068 ;  $F(1,32) = 0.784, p = 0.512$ ) et univariées ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes. Le tableau 3.4 montre ces analyses.

Afin de comparer les performances aux mesures de l'apprentissage et de la mémoire verbale avant et après le traitement de l'hypercorticisme, des ANOVAs à mesures répétées ont été réalisées. Le tableau 3.4 montre ces analyses. Les comparaisons des moyennes aux quatre temps de passation chez les patients atteints du SC ne montrent aucun effet principal de la variable temps ainsi qu'aucun effet significatif de la covariable à l'ensemble des mesures.

**Tableau 3.4**

Comparaison des performances<sup>†</sup> entre sujets Cushing et sujets contrôle aux tests d'apprentissage et de mémoire verbale

	Sujets Cushing (n = 18)	Sujets contrôle (n = 18)			Sujets Cushing (n = 18)				
	Pré-traitment		F	p	12 mois	24 mois	36 mois	F	p
<b>Apprentissage verbal</b>									
<i>CVLT</i>									
Essai 1	7.2 ± 2.6	8.0 ± 2.5	0.84	0.364	7.8 ± 2.9	8.9 ± 2.8	9.1 ± 2.6	1.44	0.241
(+ covariable = scores IDB)			0.94	0.339					
Essai 5	12.9 ± 3.2	14.2 ± 1.9	2.09	0.157	13.9 ± 2.4	13.6 ± 2.5	14.0 ± 3.0	0.79	0.500
(+ covariable = scores IDB)			1.58	0.217					
Essais totaux	53.8 ± 12.8	59.5 ± 9.2	2.36	0.133	59.4 ± 13.6	59.6 ± 12	61.6 ± 13.6	1.27	0.294
(+ covariable = scores IDB)			1.39	0.246					
Liste B	5.6 ± 2.2	7.4 ± 2.5	5.18	<b>0.029</b>	5.9 ± 2.1	6.0 ± 2.9	6.5 ± 2.5	0.262	0.852
(+ covariable = scores IDB)			4.24	<b>0.048</b>					

Tableau 3.4 (suite)

	Sujets Cushing (n = 18)	Sujets contrôle (n = 18)			Sujets Cushing (n=18)				
	Pré-traitment		F	p	12 mois	24 mois	36 mois	F	p
<b>Mémoire verbale</b>									
<i>CVLT</i>									
Rappel immédiat (+ covariable = scores IDB)	11.5 ± 3.5	12.5 ± 2.5	0.96 0.28	0.334 0.597	13.1 ± 3.5	13.3 ± 2.7	13.1 ± 3.7	0.97	0.431
Rappel différé (+ covariable = scores IDB)	12.3 ± 3.5	13.5 ± 2.5	1.61 1.23	0.213 0.276	13.3 ± 3.9	13.1 ± 3.1	14.3 ± 2.3	1.04	0.380
Reconnaissance (+ covariable = scores IDB)	15.0 ± 1.1	14.9 ± 1.1	0.02 0.15	0.877 0.696	15.4 ± 0.9	15.5 ± 0.6	15.5 ± 1.5	1.07	0.368

<sup>†</sup> Les résultats sont exprimés en scores moyens ± écart-type

Ces résultats suggèrent que la différence significative entre les groupes sur le rappel de la liste B n'est pas tributaire des symptômes dépressifs chez les patients atteints du SC et une amélioration des symptômes dépressifs ne s'accompagne pas d'une amélioration des performances à cette tâche.

### 3.3.4 Mémoire visuelle

Les scores obtenus aux quatre mesures qui évaluent la mémoire visuelle ont été analysés à l'aide d'une MANOVA. Cette analyse a révélé une différence significative entre les deux groupes (Pillai's = 0.600 ;  $F(1,32) = 10.86, p = 0.001$ ). Les résultats des analyses univariées sont montrés au tableau 3.5. La seule différence significative se situait à l'épreuve du rappel immédiat des dessins de la WMS; les patients avec le SC ayant obtenu un score plus faible que les participants du groupe contrôle. L'effet groupe sur le rappel immédiat des dessins de la WMS demeure lorsque les scores de l'IDB sont insérés comme covariable.

Afin de comparer les performances aux mesures de la mémoire visuelle avant et après le traitement de l'hypercorticisme, des ANOVAs à mesures répétées ont été réalisés. Le tableau 3.5 montre ces analyses. Les comparaisons des moyennes aux quatre temps de passation chez les patients atteints du SC ne montrent aucun effet principal de la variable temps ainsi qu'aucun effet significatif de la covariable à l'ensemble des mesures.

Ces résultats suggèrent que la différence significative entre les groupes sur le rappel immédiat des dessins de la WMS ne s'explique pas par la présence des symptômes dépressifs chez les patients atteints du SC. De plus, une amélioration de l'état dépressif ne s'accompagne pas d'une amélioration des performances au rappel immédiat d'une tâche de mémoire visuelle.

**Tableau 3.5**  
 Comparaison des performances<sup>‡</sup> entre sujets Cushing et sujets contrôle aux tests de mémoire visuelle

	Sujets Cushing (n = 18)	Sujets contrôle (n = 18)			Sujets Cushing (n=18)				
	Pré-traitment		F	p	12 mois	24 mois	36 mois	F	p
<i>Dessin de la WMS</i>									
Rappel immédiat (+ covariable = scores IDB)	9.8 ± 3.7	14.0 ± 1.8	17.1 21.3	<b>0.001</b> <b>0.001</b>	11.5 ± 3.1	11.9 ± 2.9	11.9 ± 2.5	0.71	0.551
Rappel différé (+ covariable = scores IDB)	11.7 ± 3.1	11.5 ± 2.9	0.04 0.34	0.849 0.566	12.2 ± 2.9	12.7 ± 2.4	13.1 ± 1.8	0.44	0.725
<i>Test de rétention visuelle de Benton</i>									
Rappel immédiat (+ covariable = scores IDB)	8.4 ± 1.7	8.4 ± 1.6	0.02 0.05	0.899 0.829	8.3 ± 2.4	9.1 ± 0.9	9.0 ± 1.2	0.63	0.596
Rappel différé (+ covariable = scores IDB)	9.0 ± 1.5	8.8 ± 1.4	0.37 0.10	0.546 0.754	8.9 ± 0.9	9.7 ± 0.6	9.3 ± 1.1	1.51	0.222

<sup>‡</sup> Les résultats sont exprimés en scores moyens ± écart-type

### 3.3.5 Traitement de l'information visuospatiale

Les scores obtenus aux trois mesures du traitement de l'information visuospatiale ont été analysés à l'aide d'une MANOVA. Cette analyse n'a révélé aucune différence significative entre les deux groupes (Pillais's = .163 ;  $F(1,32) = 2.07$ ,  $p = 0.124$ ). Les résultats des analyses univariées sont montrés au tableau 3.6. Il n'y a aucune différence significative aux trois épreuves de traitement de l'information visuospatiale; les patients avec le SC ayant obtenu des scores comparables à ceux du groupe contrôle.

Afin de comparer les performances aux épreuves du traitement de l'information visuospatiale avant et après le traitement de l'hypercorticisme, des ANOVAs à mesures répétées ont été réalisés. Le tableau 3.6 montre ces analyses. Les comparaisons des moyennes aux quatre temps de passation chez les patients atteints du SC ne montrent aucun effet principal de la variable temps ainsi qu'aucun effet significatif de la covariable à l'ensemble des épreuves.

### 3.3.6 Fonctions exécutives

Les scores obtenus aux trois épreuves qui évaluent le fonctionnement exécutif ont été analysés à l'aide d'une MANOVA. Cette analyse n'a révélé aucune différence significative entre les deux groupes (Pillais's = .189 ;  $F(1,32) = 2.18$ ,  $p = 0.112$ ). Les résultats des analyses univariées sont montrés au tableau 3.7. Il y avait une différence significative dans les performances à la tâche d'interférence du Stroop ainsi qu'au sous-test des similitudes du WAIS-R; les patients avec le SC ayant obtenu des scores plus faibles que ceux des sujets du groupe contrôle. Lorsque les analyses univariées ont été refaites avec l'ajout des scores de l'IDB comme covariable, une différence significative a été maintenue entre le groupe expérimental et le groupe contrôle au test des similitudes.

**Tableau 3.6**  
 Comparaison des performances<sup>†</sup> entre sujets Cushing et sujets contrôle aux tests des fonctions visuospatiales

	Sujets Cushing (n = 18)	Sujets contrôle (n = 18)			Sujets Cushing (n=18)				
	Pré-traitment		F	p	12 mois	24 mois	36 mois	F	p
Épreuve d'organisation visuelle de Hooper (+ covariable = scores IDB)	25.1 ± 4.6	26.5 ± 2.2	1.40 2.11	0.245 0.156	25.4 ± 3.6	25.9 ± 4.4	26.3 ± 4.4	0.36	0.785
Jugement d'orientation des lignes (+ covariable = scores IDB)	21.9 ± 4.6	21.3 ± 5.6	0.13 0.09	0.724 0.770	24.4 ± 5.3	24.8 ± 5.9	23.4 ± 5.9	0.72	0.545
Test des blocs (+ covariable = scores IDB)	27.9 ± 13.0	32.6 ± 9.7	1.49 1.82	0.231 0.187	33.0 ± 11.1	34.7 ± 12.3	34.8 ± 14.2	0.97	0.413

<sup>†</sup> Les résultats sont exprimés en scores bruts moyens ± écart-type

**Tableau 3.7**  
 Comparaison des performances<sup>†</sup> entre sujets Cushing et sujets contrôle aux tests des fonctions exécutives

	Sujets Cushing (n = 18)	Sujets contrôle (n = 18)			Sujets Cushing (n=18)				
	Pré-traitment		F	p	12 mois	24 mois	36 mois	F	p
Stroop interférence (+ covariable = scores IDB)	38.3 ± 9.0	45.6 ± 8.5	5.41 3.19	<b>0.027</b> 0.085	42.4 ± 13.1	44.8 ± 12.7	44.3 ± 13.4	0.93	0.429
Matrices de Raven (+ covariable = scores IDB)	42.7 ± 14.2	48.4 ± 10.3	1.60 2.41	0.215 0.131	45.6 ± 11.4	45.4 ± 10.1	45.3 ± 10.3	0.35	0.791
Similitudes (+ covariable = scores IDB)	18.1 ± 5.6	22.1 ± 4.3	4.76 7.24	<b>0.037</b> <b>0.012</b>	18.0 ± 5.5	19.5 ± 4.5	18.5 ± 4.9	0.23	0.873

<sup>†</sup> Les résultats sont exprimés en scores bruts moyens ± écart-type sauf pour la mesure du Stroop interférence qui est exprimée en T-score



Des ANOVAs à mesures répétées ont été réalisées pour comparer les performances aux mesures du fonctionnement exécutif avant et après le traitement de l'hypercorticisme. Le tableau 3.7 montre ces analyses. Les comparaisons des moyennes aux quatre temps de passation chez les patients atteints du SC ne montrent aucun effet principal de la variable temps de même qu'aucun effet significatif de la covariable à l'ensemble des mesures des fonctions exécutives.

Ces résultats permettent de proposer que la différence significative entre les deux groupes sur une mesure du fonctionnement exécutif n'est pas tributaire des symptômes dépressifs chez les patients atteints du SC. De plus, une amélioration des symptômes dépressifs ne s'accompagne pas d'une amélioration des performances du fonctionnement exécutif.

## CHAPITRE IV

### DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était d'élucider la question de réversibilité ou de permanence des effets des GC sur le fonctionnement cognitif en évaluant des patients atteints d'un SC endogène sur une période de trois ans après la correction de l'hypercorticisme. Dans un premier temps, il s'agissait de préciser dans quelle mesure les fonctions cognitives pouvaient être affectées par un état d'hypercorticisme chronique. Ensuite, les performances neuropsychologiques des patients en état d'hypercorticisme ont été comparées à celles prises UN an, deux ans et trois ans après le retour à la normale des niveaux de cortisol afin de mieux comprendre dans quelle mesure les patrons de déficits neuropsychologiques observés au cours de la phase active d'hypersécrétion de cortisol sont affectés par la correction de l'hypercorticisme.

#### 4.1 Performances neuropsychologiques associées au Syndrome de Cushing

Les résultats de cette étude montrent la présence de plusieurs atteintes cognitives avant la correction de l'hypercorticisme, chez les personnes atteintes du SC, en comparaison à des participants sains, appariés un à un sur des variables socio-démographiques. Ainsi, à des degrés variables, des troubles du fonctionnement intellectuel global, de l'attention sélective, de la mémoire visuelle et du fonctionnement exécutif ont été observés chez les patients de cette étude. Ces résultats sont en accord avec des travaux antérieurs (Forget et al. 2000).

Plus spécifiquement, les patients atteints du SC présentaient une faiblesse au niveau des habiletés intellectuelles évaluées à l'aide du WAIS-R, le test standardisé le plus utilisé pour

évaluer l'intelligence globale. Avant l'insertion des scores de dépression aux analyses, les sujets Cushing avaient un QI inférieur aux trois échelles du WAIS-R par rapport au groupe de sujets sains. En soustrayant l'impact du facteur dépressif sur les scores des QIs, les échelles verbale et globale montrent toujours un rendement inférieur par rapport à celui du groupe contrôle. Ces résultats suggèrent un effet délétère des GC sur le fonctionnement intellectuel global, d'une sévérité plus grande au niveau de la composante verbale. D'autres auteurs ont aussi démontré l'effet néfaste d'une hypersécrétion chronique des GC sur le fonctionnement intellectuel global (Forget et al. 2000; Starkman, Giordani, Berent, Schork, & Schteingart, 2001; Whelan et al. 1980). Selon Starkman et al. (2001), les impacts négatifs des GC dans le SC se manifestent dans l'ensemble de la sphère intellectuelle, mais plus particulièrement au niveau des habiletés intellectuelles verbales. Ces résultats se voient attribuer une attention particulière, puisque des observations récentes de résonance magnétique ont montré une vulnérabilité plus marquée de l'hémisphère gauche, plus spécifiquement au niveau du cortex cingulaire, lors d'un traitement chronique à la dexaméthasone chez l'humain (MacLulich et al. 2006). Whelan et al. (1980), quant à eux, ont observé une diminution des performances généralement plus fréquente et plus sévère aux sous-tests non verbaux. Il faut cependant mentionner que l'étude de Whelan et al. (1980) ne comporte aucun groupe contrôle permettant de comparer les sujets atteints du SC au plan neuropsychologique.

L'impact des GC sur le fonctionnement intellectuel ne fait toutefois pas l'unanimité. En effet, Dorn et Cerrone (2000) ainsi que Merke et al. (2005) n'ont obtenu aucune différence significative entre les performances de leurs patients atteints du SC et celles d'un groupe contrôle aux échelles verbale, performance et globale issues du WAIS. Néanmoins, Dorn et Cerrone (2000) ont mesuré, chez leur groupe de patients, une diminution moyenne de 5 à 6 points aux scores des trois échelles. Quant à Merke et al. (2005), leurs résultats divergents peuvent s'expliquer par l'âge de leurs patients atteints du SC soit un échantillon pédiatrique de 8 à 16 ans. En fait, Merke et al. (2005) proposent que les enfants atteints du SC répondent différemment à une exposition chronique de GC. Par exemple, comparativement à des enfants sains, ils ne présentent aucun déficit du fonctionnement intellectuel ainsi qu'aucun trouble de

la mémoire, et cela, malgré une atrophie cérébrale significative. Dans le même ordre d'idée, Annett, Stansbury, Kelly et Strunk (2005) avancent que le cortisol ne participe que modestement au fonctionnement neuropsychologique chez des enfants souffrants d'asthme léger ou modéré et traités au GC. Les matrices de Raven, qui évaluent le raisonnement par analogies à partir de matériel visuel complexe, sont aussi un important outil de mesure de l'intelligence générale non verbale. Dans la présente étude, aucune différence entre les deux groupes à l'épreuve des Matrices progressives de Raven n'a été observée. Ces résultats, bien que similaires à ceux de Mauri et al. (1993), diffèrent de ceux obtenus dans nos travaux antérieurs (Forget et al. 2000). Cette différence demeure pour l'instant inexpliquée. Pour résumer, en ce qui concerne le fonctionnement intellectuel global dans le SC, l'ensemble des travaux montrent ou tendent vers une diminution des performances – surtout dans la sphère verbale – sauf chez une population pédiatrique/adolescente.

Généralement, l'attention englobe l'ensemble de nos habiletés et processus psychologiques qui nous permettent d'être réceptifs et de percevoir les stimuli de notre environnement et de les traiter efficacement. Le terme générique d' « attention » s'est toutefois vu remplacé par un ensemble de notions plus spécifiques comme l'alerte, la sélectivité, l'attention focalisée, la capacité de traitement, la vigilance, l'attention soutenue, la flexibilité, la distractibilité, l'effort mental et la vitesse de traitement (Seron & Van der Linden, 2000). Dans le cadre de la présente étude, ce sont la vitesse de traitement de l'information, l'attention sélective et la capacité de traitement de l'information qui ont été ciblées. Les désordres de l'attention font partie des conséquences les plus fréquentes d'une atteinte cérébrale. Il n'est donc pas surprenant que des troubles de l'attention soient observés dans la phase active du SC. Les faibles performances du groupe SC à la condition 1 du test de détection de cibles  $d_2$  et à la tâche de substitution des symboles indiquent, quand on les compare à celles du groupe contrôle, qu'il existe un trouble au plan de la vitesse de traitement de l'information visuelle. Ces résultats ne semblent pas causés par un problème de lenteur généralisée, une conséquence très fréquente des atteintes cérébrales, puisque les patients ne sont pas plus lents que les sujets contrôles à l'ensemble des épreuves de vitesse dont le tracé

A de l'épreuve de Parcours et le test de repérage de cloches. Ces faibles performances ne sont pas non plus attribuables à un problème de mémoire des stimuli. En effet, les stimuli cibles étaient en permanence visibles, et les participants du groupe SC n'ont pas commis plus d'erreurs que les sujets du groupe contrôle. Bref, les performances des patients SC à la condition 1 du test de détection de cibles  $d_2$  et à la tâche de substitution des symboles suggèrent une atteinte dans la vitesse de traitement de l'information visuelle. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par Mauri et al. (1993), Dorn et Cerrone (2000) ainsi que Forget et al. (2000).

L'impact de la variable vitesse de traitement de l'information doit nécessairement être différencié d'autres aspects de l'attention tels que l'attention sélective et la capacité de flexibilité. Les faibles performances du groupe SC à la condition 3 du test de détection de cibles  $d_2$  et à l'épreuve du Parcours B, laissent supposer, quand on les compare à celles du groupe contrôle, qu'il existe un trouble de l'attention sélective et de la flexibilité. Lupien et al. (1994) rapportent également un trouble d'attention sélective à l'aide d'une tâche de recherche visuelle auprès de personnes âgées chez qui une augmentation des niveaux de cortisol avait été documentée pendant quatre ans. Wolkowitz et al. (1990), quant à eux, ont montré que l'administration d'un GC exogène à des sujets sains entraîne un déficit de discrimination entre l'information pertinente et les distracteurs. Par contre, les travaux de Mauri et al. (1993) ne montrent aucune différence de performances entre leurs patients atteints de la MC et un groupe contrôle à une tâche de barrage. Ces résultats sont surprenants puisque l'attention sélective a fréquemment été associée à un dérèglement des niveaux d'ACTH plutôt qu'à des taux inadéquats de cortisol. En fait, l'ACTH entraînerait un déficit de la focalisation attentionnelle et une difficulté à filtrer l'information non pertinente (Born et al. 1985; Molle, Albrecht, Marshall, Fehm & Born, 1997). Les patients atteints de la MC, comme ceux de l'étude de Mauri et al. (1993), présentent des taux élevés d'ACTH d'où l'attente d'un trouble à une épreuve d'attention sélective. Plus récemment, notre équipe a néanmoins montré qu'il existait des déficits de l'attention sélective des sujets atteints du SC. En somme, en ce qui

concerne la présence d'un désordre de l'attention sélective dans le SC, la littérature montre un manque de consensus.

La flexibilité est la capacité du sujet à déplacer le focus de son attention d'une cible à l'autre, et les résultats parcours B permet de mesurer cette capacité. Afin de passer avec aisance d'un item à un autre, le sujet doit inhiber les processus de simple comptage ou d'énonciation automatique de l'alphabet. Les notions de flexibilité et de capacités d'inhibition sont donc intimement liées. L'étude de Forget et al. (2000) a aussi rapporté une différence dans la réalisation de cette tâche entre des patients atteints du SC et un groupe de sujets sains. Les travaux de Mauri et al. (1993), quant à eux, ne montraient aucune différence. Il faut cependant souligner que certains de leurs patients étaient en état d'hypercorticisme depuis moins d'un an (6 mois pour certains), ce qui peut avoir donné lieu à un bilan plus léger que celui observé ici. Du côté du vieillissement humain, Li et al. (2006) ont montré une association significative entre les niveaux de cortisol et les performances au tracé B de l'épreuve de parcours. Bref, ces résultats laissent supposer la présence d'un trouble de flexibilité dans les états d'hypercorticisme.

Un troisième aspect important de l'attention est la capacité de traitement de l'information. Selon Lezak, cette capacité est « la quantité de matériel qui peut être maintenue à la conscience à un moment donné » (Lezak, 1987, p. 53). Les tâches les plus utilisées en vue d'apprécier la capacité de traitement de l'information consistent en un ensemble d'épreuves de mémoire immédiate. L'épreuve de capacité de traitement de l'information utilisée dans cette étude, le sous-test de l'empan de chiffres du WAIS-R, présente les stimuli de façon verbale et cerne donc surtout les fonctions d'attention auditive. Les performances au sous-test de l'empan de chiffres sont comparables pour les deux groupes. La quantité de ressources attentionnelles disponible semble donc égale entre les deux groupes. Ces résultats sont comparables à ceux de Dorn et Cerrone (2000) mais contraires à ceux de Starkman et al. (2001) qui ont observé une diminution significative de l'empan de chiffres chez leur groupe de patients SC. Forget et al. (2000) ainsi que Mauri et al. (1993) ont, quant à eux, rapporté

une différence significative; à la tâche d'empan de chiffres direct pour Forget et al. (2000) et à la tâche d'empan de chiffres indirect (à l'envers) pour Mauri et al. (1993). Mentionnons que dans la présente étude, les données de l'empan direct et indirect ont été combinées et que c'est le score brut qui a été utilisé dans les analyses statistiques. Du côté des travaux qui ont opté pour un protocole d'injection de GC, les résultats sont pour la plupart négatifs. À titre d'exemple, Newcomer et al. (1994) n'ont rapporté aucune différence entre deux groupes de sujets sains, traités ou non aux GC, à deux tâches d'attention auditive. Les résultats de Keenan et al. (1996) sont comparables. Dans leur étude, les participants (une population clinique avec des diagnostics médicaux divers sans atteinte du SNC et sous traitement aux GC depuis plus d'un an) n'ont montré aucun trouble à une épreuve de vigilance auditive ni au sous-test d'empan du WAIS-R. Bref, une exposition endogène ou exogène aux GC semble peu ou pas altérer les capacités de traitement de l'information auditive évaluées à l'aide d'une tâche d'empan. Finalement, il est intéressant de mentionner qu'à la suite de plusieurs atteintes neurologiques, les performances à l'empan de chiffres se maintiennent (Lezak, 2004).

L'évaluation des fonctions mnésiques verbales n'a révélé aucune différence importante, sur le plan de l'apprentissage et de la mémoire, entre la performance des patients atteints du SC et des sujets sains. Ces résultats confirment les travaux de Forget et al. (2000) ainsi que Merke et al. (2005) qui n'ont trouvé aucun changement significatif dans le fonctionnement mnésique chez les patients SC de leur échantillon. Toutefois, des difficultés de la mémoire verbale sont des symptômes fréquemment rapportés par les patients souffrants du SC. À titre d'exemple, ces patients mentionnent des difficultés à retenir de nouvelle information, des répétitions lors de leurs conversations et des rendez-vous oubliés (Starkman & Scheuingart, 1981). Ces troubles de mémoire pourraient être, du moins en partie, dépendants d'une diminution de l'attention. Néanmoins, malgré les résultats obtenus dans la présente étude, des troubles mnésiques chez les patients atteints du SC ont déjà été objectivés (Mauri et al. 1993; Starkman et al. 2001). Ces résultats divergents peuvent s'expliquer par la différence entre les protocoles d'apprentissage utilisés. En fait, parmi les travaux qui ont montré des atteintes de la mémoire verbale dans le SC, aucun n'a utilisé comme outil de mesure le CVLT. À notre

connaissance, seul Forget et al. (2000), Merke et al (2005) ainsi que la présente étude ont évalué l'apprentissage et la mémoire verbale dans le SC à l'aide de cet instrument. Comme la présentation du matériel est répétée cinq fois dans le CVLT, les opérations d'encodage, par lesquelles les caractéristiques d'un stimulus sont traitées et converties en une trace mnésique, sont optimisées. Le rappel du matériel dans ces conditions d'apprentissage reflète donc fidèlement le fonctionnement des mécanismes mnésiques en permettant d'avoir accès à la trace mnésique correcte (Seron et Van der Linden, 2000). Les résultats de la présente étude suggèrent que dans un contexte où l'encodage est élaboré par l'utilisation d'une stratégie de répétition et dont l'efficacité est favorisée par la possibilité d'utiliser une stratégie de regroupement sémantique, aucun trouble de mémoire verbale n'est documenté chez les sujets atteints du SC. Ces résultats sont concordants avec ceux de Lindauer, Olff, van Meijel, Carlier et Gersons (2006). Ces derniers ne rapportent aucun trouble de la mémoire verbale, évaluée à l'aide du CVLT, chez des sujets souffrants d'un syndrome post-traumatique et dont les niveaux de cortisol salivaire matinaux sont significativement plus élevés que ceux d'un groupe contrôle. De même, la présence de troubles de mémoire verbale dans l'étude de Keenan et al. (1996) n'est révélé que lors du rappel d'un paragraphe, tandis que les résultats du CVLT ne sont pas significatifs. Finalement, une administration d'hydrocortisone chez des participants âgés n'a entraîné aucune diminution significative au score total du test des 15 mots de Rey – une alternative à l'épreuve du CVLT dans laquelle la liste de mots est aussi présentée à cinq reprises (Porter, Barnett, Idey, McGuckin, & O'Brien, 2002). Par contre, des patients qui souffrent de rhumatisme ou asthmatiques et qui reçoivent un traitement de GC ont des performances inférieures au rappel immédiat et différé des 15 mots de Rey comparativement à celles d'un groupe contrôle (Brown et al. 2004; Brown, Vera, Frol, Woolston, & Johnson, 2007). En somme, les troubles mnésiques chez des patients atteints du SC observés par Mauri et al. (1993) ainsi que Starkman et al. (2001) pourraient refléter un trouble des stratégies d'encodage du matériel à rappeler, qui sont principalement, selon Shallice (1988), du ressort du système attentionnel de supervision, lui-même étant sous la dépendance des lobes frontaux. Finalement, la mémoire est sous-tendue non seulement par des perturbations touchant directement et spécifiquement des processus mnésiques, mais aussi



par des facteurs plus généraux « non-mnésiques » tels qu'une difficulté à inhiber une information non pertinente (Seron et Van der Linder, 2000). Cette difficulté pourrait expliquer les performances des patients SC à la liste B, le seul score du CVLT significativement diminué dans la présente étude. Les performances à la liste B du CVLT permettent d'évaluer la sensibilité du sujet à l'interférence. En fait, il existe une association entre la sensibilité à l'interférence et la capacité à inhiber une information non pertinente.

Dans l'épreuve de dessins de la WMS utilisée pour tester la mémoire visuo-spatiale, les sujets atteints du SC ont moins bien réussi la production spontanée en rappel immédiat. Par contre, en rappel différé, les performances des deux groupes sont comparables. Ces résultats sont en accord avec l'étude de Starkman et al. (2001). L'atteinte des performances en rappel visuel immédiat pourrait, tout comme avec le matériel verbal, refléter un trouble d'encodage. En fait, dans le but de favoriser l'encodage, une tâche de copie des dessins du WMS à mémoriser a été intercalée entre les rappels immédiat et différé. En copiant les dessins, les participants y portent davantage attention, aidant ainsi l'encodage. La différence de performance au rappel immédiat entre les sujets atteints du SC et ceux du groupe contrôle pourrait donc représenter davantage un problème d'encodage visuo-spatial (tout comme dans la mémoire verbale) que de consolidation. Lorsque l'encodage est optimisé, par la tâche de copie, le rappel suivant est amélioré. L'hypercorticisme serait donc associé à un trouble de l'encodage sans trouble de rappel de la mémoire visuo-spatiale chez les patients atteints du SC de cette étude. Cette suggestion est néanmoins en désaccord avec les résultats de Mauri et al. (1993) qui ont observé un trouble en rappel immédiat et différé des dessins du WMS. Une analyse des scores des participants du groupe contrôle de la présente étude à l'épreuve des dessins du WMS remet aussi en question l'unicité d'un trouble d'encodage de l'information visuo-spatiale dans le SC. L'analyse de ces données révèle que les patients atteints du SC ont bénéficié de la copie et du délai, tandis que les performances des sujets contrôles ont chuté en rappel différé. Bref, une caractéristique non identifiable des membres du groupe contrôle de la présente étude – soigneusement jumelé un à un selon l'âge, le niveau de scolarité et le sexe

avec les patients SC – pourrait contribuer à masquer un trouble de récupération et/ou une difficulté de consolidation de l'information visuo-spatiale dans le SC.

Le test de rétention visuelle de Benton, qui consiste à reconnaître des formes géométriques, a aussi été utilisé pour mesurer la mémoire visuo-spatiale. Les résultats de la présente étude montrent que les performances – en reconnaissance immédiate et différée – sont similaires entre les deux groupes, contrairement à celles obtenues au test des dessins du WMS. Ces résultats sont compatibles avec ceux obtenus par Forget et al. (2000). En ce qui concerne les résultats divergents obtenus aux deux tâches de mémoire visuo-spatiale utilisées dans cette étude, ils peuvent prendre origine dans le niveau de difficulté des épreuves ainsi que dans les habiletés requises à leur réussite. La tâche des dessins du WMS est en effet plus difficile, car elle exige un rappel libre de l'information, tandis que l'épreuve de rétention visuelle de Benton est une tâche de reconnaissance. Évidemment, il est plus difficile d'évoquer spontanément une figure géométrique et de la reproduire que de reconnaître un objet parmi d'autres (Lezak, 2004). D'autre part, les dessins du WMS sont plus complexes et donc difficiles à encoder, tandis que le test de rétention de Benton est composé de figures simples et de fait plus facile à encoder. Il est également possible que la composante organisationnelle recrutée afin de reproduire adéquatement les dessins de l'échelle du WMS, mais non nécessaire au test de rétention de Benton, puisse expliquer la différence entre les performances d'évocation et de reconnaissance. Cette hypothèse est compatible avec les difficultés éprouvées par les patients atteints du SC dans des tâches qui mesurent le fonctionnement exécutif (Forget et al. 2000).

La diminution des habiletés d'encodage du matériel visuo-spatial décrit précédemment ne semble pas s'accompagner d'une difficulté des habiletés visuo-spatiales générales telles que l'indique les performances comparables entre les deux groupes aux trois épreuves qui mesurent le traitement de l'information visuo-spatiale. Plus spécifiquement, aucune différence entre les participants des deux groupes n'a été observée à une tâche de perception simple de jugement d'orientation d'angles. Ces résultats confirment ceux obtenus par Forget et al.

(2000), Newcomer et al. (1994) ainsi que Keenan et al. (1996). Par ailleurs, les performances aux tâches visuo-spatiales plus complexes sont aussi comparables entre les deux groupes de la présente étude. Ces résultats suggèrent que les patients atteints du SC accomplissent adéquatement des tâches d'organisation perceptuelle – où ils doivent organiser mentalement des fragments d'une image afin de reconnaître un objet – et de construction visuo-spatiale (sous-test de blocs). Bien que ces données n'appuient pas celles obtenues antérieurement par Forget et al. (2000) ainsi que Starkman et al. (2001), elles sont en accord avec les travaux de Dorn et Cerrone (2000) et Mauri et al. (1993). De plus, les désordres perceptuels sont rares chez les patients atteints du SC (Starkman & Schteingart, 1981). Bref, tel qu'avancé par Starkman et al. (2001), les différences les plus marquées entre les patients SC et des sujets contrôles semblent se situer principalement au niveau de la sphère verbale.

Généralement, le concept de fonctions exécutives renvoie à un ensemble de processus (inhibition, planification, raisonnement, flexibilité, etc.) dont la fonction principale est de faciliter l'adaptation de la personne à des situations nouvelles. Les troubles exécutifs peuvent donc conduire à des difficultés d'adaptation sociale et professionnelle parfois plus importantes que ne le font des déficits non exécutifs (Crawford, Venneri, & O'Carroll, 1998). Un déficit affectant les fonctions exécutives est fréquemment évoqué dans de nombreuses pathologies neurologiques telles que les traumatismes crâniens et les maladies dégénératives. On rapporte également chez les patients atteints du SC des troubles au niveau des habiletés exécutives (Forget et al. 2000). En fait, les patients se plaignent de distractibilité, de difficultés de raisonnement et de compréhension ainsi que d'un ralentissement dans la vitesse de traitement de nouvelles informations (Starkman et al. 1981; Starkman & Schteingart, 1981). Dans la présente étude, les patients SC ont obtenu des performances significativement plus faibles à une tâche d'inhibition et à une épreuve verbale de formation de concepts. Ces résultats sont semblables à ceux obtenus par plusieurs autres équipes (Brown et al. 2004; Brown et al. 2007; Forget et al. 2000; Starkman et al. 2001). Tel que mentionné plus tôt, les patients souffrants du SC présentent aussi des difficultés de flexibilité évaluées à l'aide du tracé B de l'épreuve des parcours. En résumé, les résultats de la présente étude révèlent des

atteintes marquées au niveau du fonctionnement exécutif dans un état d'hypercorticisme chronique. Cette conclusion avait déjà été avancée par Forget et al. (2000), Lupien et al. (1999) et Brown et al. (2004).

Depuis longtemps, on sait que les patients déprimés dont le fonctionnement de l'axe HHS est perturbé montrent des déficits cognitifs. Ces derniers semblent particulièrement sévères au niveau de l'attention, de la mémoire et du fonctionnement exécutif (Abas, Sahakian, & Levy, 1990; Alexopoulos et al. 2000; Beas, Sahakian, & Levy, 1996). Dans la sphère attentionnelle chez les patients déprimés, des difficultés sévères sont rencontrées au niveau de la vitesse de traitement de l'information, tandis que des atteintes plus légères sont observées au niveau des capacités de sélectivité et de flexibilité. Des troubles similaires sont rapportés chez les patients atteints du SC (Forget et al. 2000). Dans la présente étude, les patients Cushing présentent des scores plus élevés à l'IDB, ce qui peut expliquer certaines des difficultés attentionnelles observées. De plus, les symptômes dépressifs pourraient également contribuer à la diminution des performances de l'échelle de performance du WAIS-R; puisque l'ensemble des sous-tests de cette échelle sont chronométrés et donc sensibles à la vitesse de traitement de l'information. Des indices appuient ces suggestions. En ce qui concerne le ralentissement dans le traitement de l'information observé chez les patients atteints du SC, il disparaît lorsque les scores de dépression sont introduits dans les analyses. De plus, les scores de l'IDB corrélaient négativement avec ceux des épreuves qui évaluent la vitesse de traitement de l'information, à l'exception de la vitesse de réalisation du parcours A ( $p = 0.092$ ). En revanche, les niveaux de cortisol sanguins ne corrélaient avec aucune des épreuves de vitesse de traitement de l'information. En ce qui a trait aux difficultés de sélectivité et de flexibilité, elles tendent à demeurer lorsque les scores de dépression sont introduits dans les analyses. Ces résultats suggèrent que le ralentissement dans le traitement de l'information serait lié à la présence des symptômes dépressifs et non à l'état d'hypercorticisme, tandis que les troubles de sélectivité et de flexibilité seraient eux reliés à l'hypersecretion de GC.

Un état dépressif peut aussi être accompagné de difficultés au plan de la mémoire et du fonctionnement exécutif. Ces deux fonctions sont aussi atteintes chez les patients souffrants du SC (Forget et al. 2000). Afin de tenter de préciser l'impact des facteurs dépressifs de celui de l'état d'hypercorticisme sur ces domaines cognitifs, les scores de dépression ont été utilisés comme covariable. Les résultats ont montré qu'en retirant l'impact de la dépression sur les scores de ces mesures cognitives, les performances entre les deux groupes demeurent significativement déficitaires au rappel de la liste B du CVLT, au test de rappel immédiat des dessins de la WMS ainsi qu'à l'épreuve des similitudes. De plus, une tendance perdue au niveau de la tâche d'interférence, cette dernière étant chronométrée et donc sensible à la vitesse de traitement de l'information. Ces résultats suggèrent que les troubles d'encodage, de sensibilité à l'interférence et de formation de concept seraient liés à l'état d'hypercorticisme et non à la présence des symptômes dépressifs.

L'ensemble de ces résultats concorde avec les travaux de Egeland et al. (2005) qui montrent, chez un groupe de patients déprimés, que les niveaux de cortisol prédisent les performances exécutives et mnésiques, tandis que le ralentissement psychomoteur est fonction de la sévérité des symptômes dépressifs. Plus récemment, Reppermund et al. (2007) ont examiné l'association entre la réponse de l'axe HHS au test à la dexaméthasone et le fonctionnement cognitif chez des patients déprimés avant et après la rémission de leurs symptômes. Leurs résultats ont montré qu'à la suite d'un traitement efficace de la dépression, l'attention sélective et la vitesse de traitement de l'information sont significativement améliorées ainsi que la réponse de l'axe HHS au test à la dexaméthasone. En revanche, chez les patients non guéris, seule l'attention sélective s'est améliorée, et la réponse de l'axe HHS au test à la dexaméthasone demeure anormale. Ces résultats indiquent que, dans la dépression, les impacts des symptômes dépressifs sur le fonctionnement cognitif peuvent être dissociés de ceux d'un désordre de l'axe HHS. En résumé, un ralentissement dans le traitement de l'information dépend des symptômes dépressifs plutôt que de l'état d'hypercorticisme, tandis que les troubles d'encodage et du fonctionnement exécutif relèvent de l'hypersécrétion de GC (Reppermund et al. 2007).

En raison de la grande quantité de récepteurs de GC qui se trouvent dans la formation hippocampique et du fait que l'hippocampe est un substrat neuroanatomique essentiel à la mémoire et à l'apprentissage (McEwen, Davis, Parsons, & Pfaff, 1979; Sarrieu et al. 1986; Squire, 1992; Teyler & DiScenna, 1986), plusieurs équipes se sont penchées sur l'impact de l'hypercorticisme au sein des processus mnésiques qui dépendent de l'intégrité de cette région. Toutefois, la large distribution des GR dans le cerveau suggère la présence de conséquences d'une hypersécrétion de GC dans des aires cérébrales autres que l'hippocampe et que d'autres fonctions mentales peuvent aussi être atteintes dans un état d'hypercorticisme chronique. Il est important de souligner que, classiquement, les structures du cortex préfrontal sont considérées comme le principal substrat cérébral des processus exécutifs et de l'attention (Séron & Van der Linden, 2000). De plus, on retrouve partout dans le cerveau humain, et en abondance dans le cortex préfrontal, des récepteurs GR (Sanchez et al. 2000). Ensemble, ces observations permettent de suggérer qu'un hypercorticisme prolongé, tel que celui retrouvé dans le SC, peut entraîner, par une action sur les récepteurs GR situés dans le cortex préfrontal, une réduction de l'arborisation dendritique ainsi que de la neurogenèse/gliogenèse (Czeh et al. 2002; Fuchs, Flügge, & Czeh, 2006; Radley et al. 2008) et, finalement, une atteinte des fonctions qui logent dans ces aires du cerveau. Des travaux récents viennent appuyer cette suggestion. Par exemple, Lyons, Lopez, Yang, & Schatzberg (2000) ont étudié l'effet d'un traitement au GC sur une tâche comportementale mesurant le contrôle inhibiteur chez le singe. La réussite à cette tâche nécessite un fonctionnement adéquat de l'aire préfrontale. Leurs résultats ont démontré que les singes ayant reçu une dose de cortisol ont moins bien performé comparativement aux singes du groupe contrôle. Selon ces auteurs, leurs données reflètent un dysfonctionnement au niveau de la transmission dopaminergique dans le cortex préfrontal, résultant de l'hypercorticisme (Lyons et al. 2000). Liston et al. (2006), quant à eux, ont trouvé que la diminution de l'arborisation dendritique dans le cortex préfrontal de rats qui subissent un stress chronique prédisait les diminutions de performance à une tâche de flexibilité mentale. Finalement, en utilisant l'imagerie par résonance magnétique, Wang et al. (2005) ont montré qu'une exposition au stress est spécifiquement

associée à une activation de l'aire ventrale droite du cortex préfrontal. Ces résultats corroborent une vision traditionnelle qui associe l'activation du cortex préfrontal droit à un accroissement du comportement de vigilance (Czéh et al. 2002). Bref, les travaux futurs qui exploreront les impacts cognitifs d'une exposition à des niveaux élevés de GC endogènes ou exogènes chez l'humain devront inclure des mesures de la mémoire ainsi que du fonctionnement exécutif.

En résumé, les sujets atteints du SC de la présente étude ont montré des perturbations du fonctionnement intellectuel global, de la vitesse de traitement de l'information, de l'attention sélective, de la capacité de flexibilité, de l'interférence, de la mémoire, principalement dans le processus d'encodage, et des fonctions exécutives. Ces résultats peuvent s'expliquer par la présence abondante de récepteurs aux GC dans le cortex préfrontal. Finalement, la diminution de la vitesse de traitement de l'information ainsi que les performances aux sous-tests de l'échelle performance du test d'intelligence semblent influencées par la sévérité des symptômes dépressifs.

#### 4.2 Comparaisons des performances neuropsychologiques avant et après la correction des niveaux de GC dans le Syndrome de Cushing

À l'heure actuelle, il existe une controverse quant à la réversibilité des effets nocifs d'une hypersécrétion des GC, après la correction de ce problème. Dans le but d'éclaircir dans quelle mesure un retour à l'état d'eucorticisme est associé à une amélioration du fonctionnement cognitif des sujets atteints du SC, leurs performances neuropsychologiques avant un traitement chirurgical ont été comparées à celles prises 1 an, deux ans et trois ans après le retour à la normale de leurs niveaux de cortisol. De plus, l'influence de l'amélioration des scores de dépression sur les changements dans le temps des performances neuropsychologiques a été évaluée.

Les résultats de la présente étude montrent une amélioration significative à l'échelle de performance du fonctionnement intellectuel, 24 mois après le retour à la normale des taux de cortisol. Dorn et Cerrone (2000) ont aussi montré une amélioration des échelles de performance et globale chez leurs participants atteints du SC 12 mois après une intervention médicale ou chirurgicale. Merke et al. (2005), quant à eux, ont rapporté une surprenante diminution significative des trois échelles d'une mesure de l'intelligence de Wechsler un an après la chirurgie chez un échantillon pédiatrique de patients atteints d'un SC endogène. Chez la plupart des enfants de cette étude, la diminution du QI a aussi été accompagnée d'un déclin des performances scolaires (Merke et al. 2005). Ces auteurs ont également constaté, qu'avant la chirurgie, les enfants SC de leur étude avaient un niveau d'intelligence au-dessus de la moyenne en dépit d'une atrophie cérébrale significative (Merke et al. 2005). Selon ces derniers, une baisse du fonctionnement intellectuel après un traitement efficace et un retour à l'état d'eucortisolisme serait exclusive aux populations pédiatriques. Cette étude montre également que l'amélioration de l'état dépressif joue un rôle significatif dans l'amélioration des scores de l'échelle de performance. En fait, l'ensemble des résultats du fonctionnement intellectuel de la présente étude permet de suggérer que les scores significativement plus bas des patients SC sur l'échelle de performance s'expliquent par la dépression, tandis que des niveaux élevés de cortisol sont responsables des atteintes du fonctionnement intellectuel verbal et global. De plus, une amélioration des scores de dépression soutient l'amélioration des scores à l'échelle de performance, alors que le retour à la normale des niveaux de cortisol ne s'accompagne pas d'une amélioration des échelles verbale et globale.

Au niveau des fonctions de l'attention, aucune amélioration n'a été observée à l'ensemble des épreuves. En effet, les performances des sujets atteints du SC à des tâches qui évaluent la vitesse de traitement de l'information, l'attention sélective, les capacités de flexibilité et de traitement de l'information 36 mois après le retour à la



normale des niveaux de cortisol demeurent comparables à celles obtenues pendant la phase active de la maladie. Contrairement aux résultats de la présente étude, Mauri et al. (1993) ont rapporté une amélioration au sous-test de substitution de symboles ainsi qu'à la tâche d'empan à l'endroit, 6 mois après un traitement chirurgical. Par contre, en accord avec les données de la présente étude, leurs patients ne se sont pas améliorés à une tâche de barrage d'items qui mesure l'attention sélective. Il est possible d'envisager que l'amélioration au sous-test de substitution de symboles ainsi qu'à la tâche d'empan à l'endroit des patients de Mauri et al. (1993) s'explique par des atteintes cognitives plus légères pendant la phase active de la MC, certains d'entre eux étant en état d'hypercorticisme depuis moins d'un an. Dorn et Cerrone (2000), quant à eux, rapportent une amélioration au sous-test de substitution de symboles 12 mois après le retour à la normale des niveaux de cortisol. Finalement, Hook et al. (2007) n'ont observé aucune amélioration significative de l'empan 18 mois après le retour à la normale des niveaux de cortisol. Bref, dans la fonction attentionnelle, on constate une hétérogénéité des résultats en ce qui a trait à l'amélioration des performances après la correction des taux de cortisol. En terminant, les résultats montrent que malgré l'absence d'une amélioration des mesures de la vitesse de traitement de l'information, des mesures dont les faibles performances chez les patients souffrants du SC étaient tributaires des scores de dépression, celles-ci sont influencées dans le temps par l'amélioration de l'état dépressif. Par ailleurs, les atteintes de l'attention sélective, dont les faibles performances chez les patients souffrants du SC ont été attribuées aux taux de cortisol, se maintiennent dans le temps malgré un retour à la normale des taux de GC.

Aucune des mesures de l'apprentissage verbal et de la mémoire verbale et visuelle ne s'est améliorée 36 mois après le retour à la normale des niveaux de cortisol. Plus spécifiquement, les déficits de l'encodage ainsi que la sensibilité à l'interférence perdurent trois ans après la correction des taux de GC. Ces résultats confirment les données antérieures de Forget et al. (2002) ainsi que celles de Merke et al. (2005) qui

n'ont constaté aucune amélioration dans les performances mnésiques de leurs sujets SC, un an après la correction chirurgicale et un retour à la normale des niveaux de cortisol. Par contre, ces résultats sont en opposition à ceux de Mauri et al. (1993) qui ont rapporté, chez 8 patients atteints de la MC, une amélioration significative du rappel immédiat et différé de courtes histoires, 6 mois après un traitement chirurgical. Dans cette étude, il n'y a cependant pas eu d'amélioration des performances à la majorité des épreuves de mémoire administrées. Hook et al. (2007) ainsi que Starkman et al. (2003) ont aussi observé une amélioration significative du rappel à une tâche de mémoire verbale, en moyenne 15 mois après un traitement chirurgical réussi. Par contre, dans l'étude de Hook et al. (2007), lorsqu'ils ont formé deux sous-groupes avec leur échantillon, un sous-groupe jeune (entre 18 et 39 ans) et un sous-groupe âgé (entre 40 et 72 ans), il n'y avait aucune amélioration des performances de rappel en mémoire verbale 18 mois après le retour à la normale des niveaux de cortisol chez le sous-groupe âgé. Mentionnons que les patients de Starkman et al. (2003) étaient également plus jeunes que ceux de la présente étude. En terminant, les atteintes au niveau des processus d'encodage ainsi que la sensibilité à l'interférence, dont les faibles performances chez les patients souffrants du SC ont été attribuées aux taux de cortisol, se maintiennent dans le temps malgré un retour à la normale des taux de GC.

Finalement, les performances aux épreuves qui explorent le fonctionnement exécutif ne se sont pas améliorées à la suite de la correction des niveaux de GC. En somme, 36 mois après le retour à la normale des taux de cortisol, les patients atteints du SC présentent encore des difficultés dans la sphère du fonctionnement exécutif comme des troubles de formation de concept, de même que des troubles de flexibilité et de sensibilité à l'interférence tels que mentionnés plus tôt. Ces résultats sont en accord avec ceux de Mauri et al (1993) qui ont rapporté aucune amélioration des performances au test des similitudes ainsi qu'au tracé B de l'épreuve de parcours chez leurs patients atteints de la MC. Hook et al. (2007), quant à eux, ont observé une

amélioration plus rapide des scores à des tâches de mémoire comparativement à ceux d'une épreuve de la fluidité verbale dont la réussite nécessite l'intégrité du cortex préfrontal (Ruff, Light, & Parker, 1996). Finalement, les atteintes au niveau du fonctionnement exécutif, dont les faibles performances chez les patients souffrants du SC seraient tributaires d'une exposition à des niveaux élevés de cortisol, se maintiennent dans le temps malgré un retour à la normale des taux de GC.

En résumé, à l'exception des scores à l'échelle de performance du fonctionnement intellectuel, les sujets atteints du SC de la présente étude n'ont montré aucune amélioration de leur fonctionnement cognitif 36 mois après le retour à la normale des niveaux de cortisol. Plus spécifiquement, les atteintes dans des tâches qui mesurent la vitesse de traitement de l'information, l'attention sélective, la capacité de flexibilité et d'interférence, la mémoire – principalement le processus d'encodage –, ainsi que les fonctions exécutives demeurent similaires à celles observées pendant la phase active du SC. De plus, les résultats de la présente étude indiquent que malgré l'absence d'une amélioration des mesures de la vitesse de traitement de l'information, dont les faibles performances chez les patients souffrants du SC étaient tributaires des scores de dépression, celles-ci sont influencées dans le temps par l'amélioration de l'état dépressif. En revanche, les atteintes de l'attention sélective, de la capacité de flexibilité et d'interférence, du processus d'encodage et du fonctionnement exécutif dont les faibles performances chez les patients souffrants du SC ont été attribuées aux taux de cortisol, se maintiennent dans le temps malgré un retour à la normale des taux de GC. Les résultats de la présente étude ne permettent pas de savoir si une période plus longue entre le retour à la normale des niveaux de cortisol et l'évaluation des fonctions cognitives aurait permis de montrer, chez les patients SC, des améliorations significatives au niveau du fonctionnement cognitif. Néanmoins, les travaux de van Aken et al. (2005) rapportent plusieurs indices d'une diminution de la qualité de vie – comme le manque d'énergie, l'isolement social et la fatigue mentale – de nombreuses années après un retour à la normale du fonctionnement de l'axe HHS.

La littérature propose que la réversibilité partielle des atteintes cognitives suite au traitement de l'hypercorticisme chez des patients atteints du SC soit, entre autres, le résultat d'un redressement de l'atrophie cérébrale qui accompagne généralement ce trouble. En fait, le retour à la normale des niveaux de cortisol dans le SC est associé à un recul, au moins partiel, de l'atrophie apparente prise au niveau du 3<sup>e</sup> ventricule et des noyaux caudés, mais sans changement de l'appréciation subjective de l'atrophie cérébrale (Bourdeau et al. 2002). Par contre, il est difficile de savoir si la diminution des indices objectifs d'atrophie cérébrale incarne une réversibilité totale ou partielle pour chacun des patients, puisqu'aucune mesure précédant l'avènement du SC n'est disponible. Starkman et al. (1999) avaient aussi noté une régression de 10% du volume de la formation hippocampique. La réversibilité de l'atrophie cérébrale pourrait être le résultat de la plasticité neuronale. Quelques travaux montrent que chez l'humain adulte, de nouvelles cellules granuleuses peuvent être produites dans la formation hippocampique (Eriksson et al. 1998; Gould, Tanapat, McEwen, Flugge, & Fuchs, 1998; Gould & Cameron, 1996). Ces nouvelles cellules proviennent de la division des précurseurs des cellules granuleuses dans le gyrus dentelé. Chez le rat, une augmentation des taux circulants de GC diminue la prolifération de ces précurseurs, tandis qu'une diminution des niveaux de corticostérone l'accroît (Gould & Cameron, 1996; Gould et al. 1998). Ainsi, le retour à un état d'eucorticisme suite au traitement du SC, amènerait une augmentation transitoire de la neurogenèse dans le gyrus dentelé et contribuerait à l'augmentation du volume de l'hippocampe, et donc à la réduction du diamètre du 3<sup>e</sup> ventricule et de l'espace bicaudé.

Si la plasticité neuronale est un facteur important dans le recul de l'atrophie cérébrale, il pourrait rendre l'hippocampe plus apte à répondre à un traitement réussi de l'hypercorticisme. De plus, l'augmentation du volume de la formation hippocampique qui découle d'un retour à l'état d'eucorticisme pourrait être le levier neuroanatomique permettant une amélioration de la mémoire suite à une diminution des niveaux de cortisol. Dans le cortex préfrontal du rat adulte, la gliogenèse semble

prédominer sur la neurogenèse (Czeh et al. 2007; Madsen, Yeh, Valentine, & Duman, 2005). Il est donc possible de suggérer que l'absence de neurogenèse, au profit d'une gliogenèse dans le cortex préfrontal, puisse bloquer, ou du moins ralentir, le redressement des fonctions sous la dépendance des lobes frontaux à la suite du retour à la normale des niveaux de cortisol dans le SC.

En terminant, les fonctions exécutives ont une contribution majeure sur un grand nombre d'aspects de la vie professionnelle et personnelle d'un individu. Par ricochet, un changement au sein du fonctionnement exécutif retentit sur la qualité de vie d'une personne. En raison des liens entre le fonctionnement cognitif/exécutif, les activités de la vie quotidienne et la qualité de vie, il est possible d'envisager qu'une autre conséquence d'une exposition chronique à des niveaux élevés de cortisol soit un déficit de la qualité de vie (Sonino & Fava, 1998). Cette possibilité concorde avec les résultats de quelques études qui ont observé, chez des patients souffrants du SC, une diminution de la qualité de vie et cela, jusqu'à plus de 10 ans après la rémission des variables endocriniennes (Lindsay et al. 2006; Pikkarainen, Shane, & Reunanen, 1999; van Aken et al. 2005). Les plaintes rapportées par ces patients sont, par exemple, des limites dans leurs activités professionnelles, sociales et personnelles dues à des problèmes émotionnels, une isolation sociale ainsi qu'une diminution motivationnelle (van Aken et al. 2005). En résumé, l'extrapolation des résultats de la présente étude permet de supposer que la persistance des troubles cognitifs sous la dépendance des lobes frontaux chez des patients atteints du SC, 36 mois après un retour à la normale des niveaux de cortisol, participe au maintien du sentiment de diminution de la qualité de vie rapporté dans d'autres travaux.

## CONCLUSION

La présente étude avait comme principal but d'éclaircir dans quelle mesure un retour à l'état d'eucorticisme est associé à une amélioration du fonctionnement cognitif des sujets atteints du SC. Dans cette perspective, les performances neuropsychologiques avant un traitement chirurgical ont été comparées à celles prises 1 an, deux ans et trois ans après le retour à la normale de leurs niveaux de cortisol. Dans un deuxième temps, cette étude souhaitait confirmer des résultats obtenus par Forget et al. (2000, 2002) auprès d'un échantillon plus petit, à savoir qu'un dérèglement chronique des niveaux cortisol entraîne des impacts délétères sur le fonctionnement cognitif. L'envergure de cette étude résidait, entre autres, dans la réévaluation neuropsychologique annuelle, pendant trois ans après le retour à la normale des niveaux de cortisol, de 18 patients adultes atteints du SC.

Les performances des sujets atteints du SC se sont avérées inférieures à celles du groupe contrôle dans les domaines de l'attention, de la mémoire, des fonctions exécutives ainsi que du fonctionnement intellectuel global. Plus spécifiquement, au plan de l'attention, des atteintes de la vitesse de traitement de l'information et de l'attention sélective ont été observées. Dans les autres sphères cognitives, un trouble de l'encodage ainsi que de la résistance à l'interférence et une difficulté dans les capacités de flexibilité, de raisonnement et de formation de concept – qui reflètent une perturbation des fonctions dites exécutives – ont été observés. Il faut également souligner que la diminution de la vitesse de traitement de l'information ainsi que les performances aux sous-tests de l'échelle performance ont été influencées par la sévérité des symptômes dépressifs. Bref, une constellation de symptômes cognitifs, telle que rapportée par Forget et al. (2000, 2002) a été observée chez des patients atteints du SC. Cette diversité des atteintes neuropsychologiques reflète fort probablement la large distribution des récepteurs aux GC dans le cerveau et plus particulièrement dans les régions hippocampiques et les aires préfrontales.

Les performances neuropsychologiques des patients en état d'hypercorticisme ont été comparées à celles prises 1 an, deux ans et trois ans après un traitement réussi et le retour à la normale des niveaux de cortisol. À l'exception de la composante performance du fonctionnement intellectuel, aucune amélioration n'a été observée 36 mois après le retour à la normale des taux de GC. De plus, l'amélioration de la composante performance du fonctionnement intellectuel ainsi que les variations dans le temps des scores à des épreuves de vitesse de traitement de l'information semblent être tributaires de l'amélioration des symptômes dépressifs, 12 mois après le retour à la normale des taux de GC. En revanche, l'amélioration de l'humeur dépressive n'entraîne aucune récupération significative et ne participent pas significativement aux variations dans le temps des troubles de l'attention sélective, de l'encodage, de résistance à l'interférence, de flexibilité, de raisonnement et de formation de concept. Ces résultats suggèrent fortement que malgré une amélioration des symptômes dépressifs, les effets négatifs entraînés par l'hypercorticisme prolongé sur le fonctionnement cognitif/exécutif sont difficilement réversibles. D'ailleurs, la présence prolongée de ces troubles pourrait participer au maintien du sentiment de diminution de la qualité de vie rapporté dans d'autres travaux.

Malgré ses limites, les résultats de cette étude présentent des applications cliniques à ne pas négliger. Bien que les résultats montrent une amélioration de la composante performance du fonctionnement intellectuel des patients atteints du SC après un traitement efficace, il est important de souligner que les performances aux fonctions principalement sous la dépendance des lobes frontaux ne se sont pas améliorées 36 mois après le retour à la normale des valeurs endocriniennes. Par conséquent, le fonctionnement quotidien peut en être altéré et des difficultés personnelles et professionnelles peuvent en découler. Un suivi neuropsychologique des patients atteints du SC serait souhaitable afin d'identifier, chez chacun d'eux, les atteintes cognitives les plus sévères et d'offrir des méthodes appropriées pour les aider à surmonter leurs problèmes. Cette connaissance pourrait diminuer les impacts

énormes que peuvent avoir des difficultés du fonctionnement cognitif/exécutif dans les activités quotidiennes et sur la qualité de vie. Ces informations sur les troubles cognitifs qui accompagnent la phase active du SC et sur la récupération de ceux-ci suite au traitement seraient utiles pour le patient ainsi que pour son entourage. Bref, dans la poursuite des travaux entrepris ici, il serait pertinent de s'attarder plus longuement sur la relation qui peut exister entre les troubles du fonctionnement exécutif et la diminution de la qualité de vie chez des patients SC longtemps après le retour à la normale des niveaux de cortisol.

En terminant, la compréhension des effets à long terme des GC sur le fonctionnement cognitif pourra améliorer notre connaissance de la dynamique de la santé mentale et mieux cerner les facteurs biologiques-endocriniens qui la composent. En fait, j'estime que les connaissances obtenues auprès d'une population comme les patients souffrants du SC peuvent grandement contribuer à mieux comprendre la composante neuropsychologique présente dans d'autres syndromes et maladies, comme la dépression et la maladie d'Alzheimer, où des niveaux anormalement élevés du cortisol ont été observés.



## RÉFÉRENCES

- Abas, M.A., Sahakian, B.J., & Levy, R. (1990). Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychological Medicine*, 20, 507-520.
- Abercrombie, H.C., Kalin, N.H., Thurow, M.E., Rosenkranz, M.A., & Davidson, R.J. (2003). Cortisol variation in humans affects memory for emotionally laden and neutral information. *Behavioral Neuroscience*, 117, 505-516.
- Abercrombie, H.C., Speck, N.S., & Monticelli, R.M. (2006). Endogenous cortisol elevations are related to memory facilitation only in individuals who are emotionally aroused. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 187-196.
- Aihara M. (2007). HPA axis dysfunction in unmedicated major depressive disorder and its normalization by pharmacotherapy correlates with alteration of neural activity in prefrontal cortex and limbic/paralimbic regions. *Psychiatry Research*, 155, 245-256.
- Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C., Kalayam, B., Kakuma, T., Gabrielle, M. et al. (2000). Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Archives of General Psychiatry*, 57, 285-290.
- Annett, R.D., Stansbury, K., Kelly, H.W., & Strunk, R.C (2005). Association of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function with neuropsychological performance in children with mild/moderate asthma. *Child Neuropsychology*, 11, 333-348.
- Arnaldi G, Atkinson A.B, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, et al. (2003). Diagnostis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 5593-5602.
- Aron, D.C., Findling, J.W., & Tyrell, J.B. (1987). Cushing's disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 16, 705-730.
- Baddeley, A. (1995). Working memory. *In: The cognitive neurosciences*. Gazzaniga, Michael S.; Cambridge, MA, US: The MIT Press, pp. 755-764

- Beats, B.C., Sahakian, B.J., & Levy, R. (1996). Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychological Medicine*, 26, 591-603.
- Beck, A.T. (1987). *Beck Depression Inventory*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Beckwith, B., Petros, T., Scaglione, C., & Nelson, J. (1986). Dose-dependent effects of hydrocortisone on memory in human males. *Physiology and Behavior*, 36, 283-286.
- Bell-McGinty, S., Podell, K., & Franzen, M. (2002). Standard measures of executive function in predicting instrumental activities of daily living in older adults. *Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 828-834
- Benton, A.L. (1992). *Benton Visual Retention Test*. 5<sup>th</sup> ed. San Antonio, Tex: The Psychological Corporation.
- Benton, A.L., Hamsher, K., Varney, N.R., & Spreen, O. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Bentson, J., Reza, M., Winter, J., & Wilson G. (1978). Steroids and apparent cerebral atrophy on computed tomography scans. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 2, 16-23.
- Bodnoff, S. R., Humphreys, A. G., Lehman, J. C., Diamond, D. M., Rose, G. M., & Meaney, M. J. (1995). Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats. *Journal of Neuroscience*, 15, 61-69.
- Boggan, J.E., Tyrrell, J.B., & Wilson, C.B. (1983). Transsphenoidal microsurgical management of Cushing's disease. Report of 100 cases. *Journal of Neurosurgery*, 59, 195-200.
- Bonaz, B., & Rivest, S. (1998). Effect of a chronic stress on CRF neuronal activity and expression of its type 1 receptor in the rat brain. *American Journal of Physiology*, 275, R1438-1449.
- Bondy, P.K. (1985). Disorders of the adrenal cortex. In Wilson et Foster (Eds.), *Textbook of Endocrinology* (pp. 816-890). W.B. Saunders Compagny: Philadelphia, Pa.

- Born, J., Kern, W., Fehm-Wolfsdorf, G., & Fehm, H.L. (1987). Cortisol effects on attentional processes in man as indicated by event-related potential. *Psychophysiology*, 24, 286-292.
- Born, J., & Fehm, H.L. (1988). The hormonal modulation of stimulus processing in humans. *German Journal of Psychology*, 12, 315-331.
- Boscaro, M., Barzon, L., Fallo, F., & Sonino, N. (2001). Cushing's syndrome. *Lancet*, 357, 783-791.
- Bourdeau, I., Bard, C., Noël, B., Leclerc, I., Cordeau, M.P., Bélair, M., et al. (2002). Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism, *The Journal of Clinical Endocrinology And Metabolism*, 87, 1949-1954.
- Bourgeois, J.P., Goldman-Rakic, P.S. & Rakic, P. (1994). Synaptogenesis in the prefrontal cortex of rhesus monkeys. *Cerebral Cortex*, 4, 78-96.
- Bowers, G., Cullinan, W.E., & Herman, J.P. (1998). Region-specific regulation of glutamic acid decarboxylase (GAD) mRNA expression in central stress circuits. *Journal of Neuroscience*, 18, 5938-5947.
- Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen, R.A., Seibyl, J.P. Southwick, S.M. et al. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 973-981.
- Bremner, J.D., Narayan, M., Anderson, E.R., Staib, L.H., Miller, H.L., & Charney, D.S. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 157, 115-118.
- Brickenkamp, R. (1966). *Test d2: test d'attention concentrée*. Bruxelles:Editest.
- Brown, E.S., Woolston, D., Frol, A., Bobadilla, L., Khan, D.A., Hanczyc, M. et al. (2004). Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. *Biological Psychiatry*, 55, 538-45.
- Brown, E.S., Vera, E., Frol, A.B., Woolston, D.J., & Johnson, B. (2007). Effects of chronic prednisone therapy on mood and memory. *Journal of Affective Disorders*, 99, 279-283.

- Brunetti, A., Fulham, M.J., Aloj, L., De Souza, B., Nieman, L., Oldfield, E.H. et al. (1998). Decreased brain glucose utilization in patients with Cushing's disease. *The Journal of Nuclear Medicine*, 39, 786-790.
- Buchanan, T.W., & Lovallo, W.R. (2002). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 307-317.
- Buckbinder, L., & Robinson, R.P. (2002). The glucocorticoid receptor: Molecular mechanism and new therapeutic opportunities. *Current Drug Targets – Inflammation & Allergy*, 1, 127-136.
- Burch, W.M. (1985). Cushing's disease. A review. *Archives of internal Medicine*, 145, 1106-1111.
- Burgess, N., Maguire, E.A., & O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35, 625-641.
- Butler, P.D., Weiss, J.M., Stout, J.C., & Nemeroff, C.B. (1990). Corticotropin-releasing factor produces fear-enhancing and behavioral activating effects following infusion into the locus coeruleus. *The Journal of Neuroscience*, 10, 176-183.
- Cahill, L. (2000). Neurobiological mechanisms of emotionally influenced, long-term memory. *Progress In Brain Research*, 126, 29-37.
- Cahn-Weiner, D.A., Farias, S.T., Julian, L., Harvey, D.J., Kramer, J.H., Reed, B.R., & al. (2007). Cognitive and neuroimaging predictors of instrumental activities of daily living. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 747-757.
- Carnes, M., Goodman, B.M., Lent, S.J., & Vo, H. (1993). High intensity venous sampling reveals subtle alterations in plasma adrenocorticotropin patterns in old rats. *Endocrinology*, 133, 608-616.
- Carpenter, P.C. (1988). Diagnostic evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 17, 445-472.
- Carroll, B.J. (1982). The dexamethasone suppression test for melancholia. *British Journal of Psychiatry*, 140, 292-304.
- Cascio, C.S., Shinsako, J., & Dallman, M.F. (1987). The suprachiasmatic nuclei stimulate evening ACTH secretion in the rat. *Brain Research*, 423, 173-178.

- Cerqueira, J.J., Catania, C., Sotiropoulos, I., Schubert, M., Kalisch, R., Almeida, O.F. et al. (2005). Corticosteroid status influences the volume of the rat cingulate cortex - a magnetic resonance imaging study. *Journal of Psychiatric Research*, 39, 451-460.
- Chamarthi, B. (2007). Urinary free cortisol: an intermediate phenotype and a potential genetic marker for a salt-resistant subset of essential hypertension. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92, 1340-1346.
- Chapman C, Tubridy, N., Cook, M.J., Mitchell, P.J., MacGregor, L.R., Lovelock, C. et al. (2006). Short-term effects of methylprednisolone on cerebral volume in multiple sclerosis relapses. *Journal of Clinical Neuroscience*, 13, 636-638.
- Chrousos, G.P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New England Journal of Medicine*, 332, 1351-1361.
- Connor, A., Franzen, M.D., & Sharp, B. (1998). Effects of practice and differential instructions on *Stroop* performance. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 10, 1-4.
- Crawford, J.R., Venneri, A., & O'Carroll, R.E. (1998). Neuropsychological assessment of the elderly. In A. S. Bellack & M. Heresen (Eds.), *Comprehensive clinical psychology, volume 7: Clinical geropsychology*. Oxford: Pergamon.
- Cullinan, W.E. (1998). Evidence for a PVN site of action of GABA in the regulatory control of the rat stress axis. *Physiologist*, 41, 353.
- Cushing, H. (1932). The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 50, 137-95.
- Czéh, B., Welt, T., Fischer, A.K., Erhardt, A., Schmitt, W., Müller, M.B. et al. (2002). Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biological Psychiatry*, 52, 1057-1065.
- Czéh, B., Müller-Keuker, J.I., Rygula, R., Abumaria, N., Hiemke, C., Domenici, E. et al. (2007). Chronic social stress inhibits cell proliferation in the adult medial prefrontal cortex: hemispheric asymmetry and reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 32, 1490-1503.

- Dallman, M.F., Akana, S.F., Scribner, K.A., Bradbury, M.J., Walker, C.D., Strack, A.M. et al. (1992). Stress, feedback and facilitation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Journal of Neuroendocrinology*, 4, 517-526.
- De Kloet, E.R., & Reul, J.M. (1987). Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems. *Psychoneuroendocrinology*, 12, 83-105.
- De Kloet, E.R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain : from adaptation to disease. *Neuroscience*, 6, 463-465.
- De Kloet, E.R., Oitzl, M.S., & Joëls, M. (1999). Stress and cognition : are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neuroscience*, 22, 422-426.
- De Kloet, E.R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., & Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews*, 19, 269-301.
- De Leon, M.J., Rusinek, Mc. R.H., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Golomb et al. (1997). Cortisol reduces hippocampal glucose metabolism in normal elderly, but not in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*, 82, 3251-3259.
- Delis, D.E., Kramer, J.H., Kaplan, E., & Ober, B.A. (1987). *California Verbal Learning Test: Manuel*. New York: The Psychological Corporation.
- Den Hartog, H.M., Derix, M.M., Van Bommel, A.L., Kremer, B., & Jolles, J. (2003). Cognitive functioning in young and middle-aged unmedicated out-patients with major depression: testing the effort and cognitive speed hypotheses. *Psychological Medicine*, 33, 1443-1451
- Dieterich, K.D., Lehnert, H., & de Souza, E.B. (1997). Corticotropin-releasing factor receptors: an overview. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 105, 65-82.
- Diez, J.J., & Iglesias, P. (2007). Pharmacological therapy of Cushing's syndrome: drugs and indications. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 7, 467-480.
- Dinan, T. G. (1996). Noradrenergic and serotonergic abnormalities in depression: stress-induced dysfunction. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 14-18.

- Domes, G., Heinrichs, M., Rimmele, U., Reichwald, U., & Hautzinger, M. (2004). Acute stress impairs recognition for positive words--association with stress-induced cortisol secretion. *Stress*, 7, 173-181.
- Dorn, L.D., Burgess, E.S., Friedman, T.C., Dubbert, B., Gold, P.W., & Chrousos, G. (1997). The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 912-919.
- Dorn, L.D., & Cerrone, P. (2000) Cognitive function in patients with Cushing syndrome: a longitudinal perspective. *Clinical Nursing Research*, 9, 420-440.
- Drevets, W.C., Videen, T.O., Price, J.L., Preskorn, S.H., Carmichael, S.T., & Raichle, M.E. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *The Journal of Neuroscience*, 12, 3628-3641.
- Drevets, W.C., Bogers, W., & Raichle, M.E. (2002). Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *European Neuropsychopharmacology*, 12, 527-544.
- Dunlop, S. A., Archer, M. A., Quinlivan, J. A., Beazley, L. D., & Newnham, J. P. (1997). Repeated prenatal corticosteroids delay myelination in the ovine central nervous system. *Journal of Maternal Fetal Medicine*, 6, 309-313.
- Egeland, J., Lund, A., Landrø, N.I., Rund, B.R., Sundet, K., Asbjørnsen, A. et al. (2005). Cortisol level predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Psychiatrica Scandinavica*, 112, 434-441.
- Endo, Y., Nishimura, J.I., Kobayashi, S., & Kimura, F. (1997). Long-term glucocorticoid treatments decrease local cerebral blood flow in the rat hippocampus, in association with histological damage. *Neuroscience*, 79, 745-752.
- Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A.M., Nordborg, C., Peterson, D.A. et al. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4, 1313-1317.
- Etxabe, J., & Vazquez, J.A. (2004). Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clinical Endocrinology*, 40, 479-484.

- Evans, R.M. (1988). The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science*, 240, 889-895.
- Fehm-Wolfsdorf, G., & Nagel, D. (1996). Differential effects of glucocorticoids on human auditory perception. *Biological Psychology*, 42, 117-130.
- Forget, H., Lacroix, A., Somma, M., & Cohen, H. (2000). Cognitive decline in patients with *Cushing's* syndrome. *Journal of The International Neuropsychological Society*, 6, 20-29.
- Forget, H., Lacroix, A., & Cohen, H. (2002). Persistent cognitive impairment following surgical treatment of *Cushing's* syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 367-383.
- Franzen, M.D., Tishelman, A.C., Sharp, B.H., & Friedman, A.G. (1987). An investigation of the test-retest reliability of the *Stroop* Color-Word Test across two intervals. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2, 265-272.
- Freo, U., Holloway, H.W., & Greig, N.H. (1992). Chronic treatment with meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP) alters behavioral and cerebral metabolic responses to the serotonin agonists m-CPP and quipazine but not 8-hydroxy-2(di-N-propylamino)tetralin. *Psychopharmacology*, 107, 30-38.
- Fuchs, E., Flugge, G., & Czeh, B. (2006). Remodeling of neuronal networks by stress. *Frontiers in Bioscience*, 11, 2746-2758.
- Funder, J.W. (1993). Mineralocorticoids, glucocorticoids, receptors and response elements. *Science*, 259, 1132-1133.
- Garvey, W., Hueckstead, T., Lima, F., & Bimbaum, M. (1989). Expression of a glucose transporter gene cloned from brain in cellular models of insulin resistance: dexamethasone decreases transporter mRNA in primary cultured adipocytes. *Molecular Endocrinology*, 3, 1132-1141.
- Gauthier, L., Dehaut, F., & Joannette, Y. (1989). The Bells test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 11, 49-54.
- Go, H., Takeda, M., Imai, T., Komeyama, T., Nishiyama, T., & Morishita, H. (1995). Laparoscopic adrenalectomy for *Cushing's* syndrome: comparison with primary aldosteronism. *Surgery*, 117, 11-17.



- Gould, E., & Cameron, H.A. (1996). Regulation of neuronal birth, migration and death in the rat dentate gyrus *Developmental Neuroscience*, 18, 22-35.
- Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B.S., Flügge, G., & Fuchs, E. (1998). Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 95, 3168-3171.
- Gould, E., Woolley, C., & McEwen, B.S. (1990). Short-term glucocorticoid manipulations affect neuronal morphology and survival in the adult dentate gyrus. *Neuroscience*, 37, 367-375.
- Gould, E., Woolley, C., & McEwen, B.S. (1991). Naturally occurring cell death in the developing dentate gyrus of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 304, 408-418.
- Grossman, A., & Costa, A. (1993). The regulation of hypothalamic CRH: impact of in vitro studies on the central control of the stress response. *Functional Neurology*, 8, 325-334.
- Heald, A.H., Ghosh, S., Bray, S., Gibson, C., Anderson, S.G., Buckler, H. et al. (2004). Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease. *Clinical Endocrinology*, 61, 458-465.
- Heinz, E.R., Martinez, J., & Haenggeli, A. (1977). Reversibility of cerebral atrophy in anorexia nervosa and Cusing's syndrome. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1, 415-418.
- Heitzer, M.D., Wolf, I.M., Sanchez, E.R., Witchel, S.F., & DeFranco, D.B. (2007). Glucocorticoid receptor physiology. *Review in Endocrine & Metabolic Disorders*, 8, 321-330.
- Herman, J.P. (1993). Regulation of adrenocorticosteroid receptor mRNA expression in the central nervous system. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 13, 349-372.
- Herman, J.P., Ostrander, M.M., Mueller, N.K., & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29, 1201-1213.

- Hoffman, R., & al' Absi, M. (2004). The effect of acute *stress* on subsequent neuropsychological test performance (2003). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 497-506.
- Honkaniemi, J., Peltö-Huikko, M., Rechardt, L., Isola, J., Lammi, A., Fuxe, K. et al. (1992) Colocalization of peptide and glucocorticoid receptor immunoreactivities in rat central amygdaloid nucleus. *Neuroendocrinology*, 55, 451-459.
- Hook, J.N., Giordani, B., Schteingart, D.E., Guire, K., Giles, J., Ryan, K. et al. (2007). Patterns of cognitive change over time and relationship to age following successful treatment of Cushing's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 21-29.
- Hooper, H.E. (1983). *Hooper Visual Organization Test (VOT)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Horner, H.C., Munck, A., & Lienhard, G. (1987). Dexamethasone causes translocation of glucose transporters from the plasma membrane to an intracellular site in human fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*, 262, 17696-17702.
- Horner, H.C., Packan, D.R., & Sapolsky, R.M. (1990). Glucocorticoids inhibit glucose transport in cultured hippocampal neurons and glia. *Neuroendocrinology*, 52, 57-64.
- Hsu, F.C., Garside, M.J., Massey, A.E., & McAllister-Williams, R.H. (2003). Effects of a single dose of cortisol on the neural correlates of episodic memory and error processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 167, 431-442.
- Iacobone, M., Mantero, F., Basso, S.M., Lumachi, F., & Favia, G. (2005). Results and long-term follow-up after unilateral adrenalectomy for ACTH-independent hypercortisolism in a series of fifty patients. *Journal of Endocrinological Investigation*, 28, 327-332.
- Israel, E., Banerjee, T.R., Fitzmaurice, G.M., Kotlov, T.V., LaHive, K., & LeBoff, M.S. (2001). *New England Journal of Medicine*, 345, 941-947.
- Jacobson, L., & Sapolsky, R. (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrine Review*, 12, 118-134.

- Jelici, M., Geraerts, E., Merckelbach, H., & Guerrieri, R. (2004). Acute stress enhances memory for emotional words, but impairs memory for neutral words. *The International Journal of Neuroscience*, 114, 1343-1351.
- Joëls, M., Pu, Z., Wiegert, O., Oitzl, M.S., & Krugers, H.J. (2006). Learning under stress: how does it work? *Trends in Cognitive Science*, 10, 152-158.
- Joëls, M., Karst, H., Krugers, H.J., & Lucassen, P.J. (2007a). Chronic stress: implication for neuronal morphology, functions and neurogenesis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 28, 72-96.
- Joëls, M., Karst, H., DeRijk, R., & de Kloet, E. (2007b). The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends in Neuroscience*, 31, 1-7.
- Karst, H., Berger, S., Turiault, M., Tronche, F., Schütz, G., & Joëls, M. (2005). Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 102, 19204-19207.
- Karten, Y.J., Stienstra, C.M., & Joels, M. (2001). Corticosteroid effects on serotonin responses in granule cells of the rat dentate gyrus. *Journal of Neuroendocrinology*, 13, 233-238.
- Keenan, P.A., Jacobson, M.W., Soleymani, R.M., Mayes, M.D., Stress, M.E., & Yaldoo, D.T. (1996). The effect on memory of chronic *prednisone* treatment in patients with systemic disease. *Neurology*, 47, 1396-1402.
- Kelly, W.F., Kelly, M.J., & Faragher, B. (1996). A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology*, 45, 715-720.
- Kerr, D. S., Campbell, L. W., Applegate, M. D., Brodisk, A., & Landfield, P. W. (1991). Chronic stress-induced acceleration of electrophysiologic and morphologic biomarkers of hippocampal aging. *Journal of Neuroscience*, 11, 1316-1324.
- Khiat, A., Bard, C., Lacroix, A. Rousseau, J., & Boulanger, Y. (1999). Brain metabolic alterations in Cushing's syndrome as monitored by proton magnetic resonance spectroscopy. *NMR in Biomedicine*, 12, 357-363.

- Khiat, A., Bard, C., Lacroix, A., & Boulanger, Y. (2000). Recovery of the brain choline level in treated Cushing's patients as monitored by proton magnetic resonance spectroscopy. *Brain Research*, 862, 301-307.
- Khiat, A., Yared, Z., Bard, C., Lacroix, A., & Boulanger, Y. (2001). Long-term brain metabolic alterations in exogenous Cushing's syndrome as monitored by proton magnetic resonance spectroscopy. *Brain Research*, 24, 134-140.
- Kim, J.J., & Diamond, D.M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Reviews*, 3, 453-462.
- Kirschbaum, C., Pirke, K.-M., & Hellhammer, D.H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'- a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28, 76-81.
- Kirschbaum, C., Wolf, O.T., May, M., Wippich, W., & Hellhammer, D.H. (1996). Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sciences*, 58, 1475-1483.
- Kopell, B.S., Wittner, W.K., Lunde, D., Warwick, G., & Edwards, D. (1970). Cortisol effects on averaged evoked potential, alpha-rhythm, time stimulation and two-flash fusion threshold. *Psychosomatic Medicine*, 32, 39-49.
- Kuhlmann, S., Piel, M., & Wolf, O.T. (2005). Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men. *The Journal of Neuroscience*, 25, 2977-2982.
- Landfield, P., Waymire, J., & Lynch, G. (1978). Hippocampal aging and adenocorticoids: Quantitative correlations. *Science*, 202, 1098-1102.
- Landfield, P., Baskin, R. K., & Pitler, T. A. (1981). Brain-aging correlates: retardation by hormonal-pharmacological treatment. *Science*, 214, 581-583.
- Landgraf, R., Mitro, A., & Hess, J. (1978) Regional net uptake of <sup>14</sup>C-glucose by rat brain under the influence of corticosterone. *Endocrinologia Experimentalis*, 12, 119-129.
- Larrabee, G.J., & Levin, H.S. (1986). Memory self-ratings and objective test performance in a normal elderly sample. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8, 275-284.

- Leclerc, I., Noël, B., Bard, C., Cordeau, M.P., & Lacroix, A. (1996). Cerebral atrophy in Cushing's disease. *10th International Endocrine Society Meeting* (San Francisco); P3-598, 904.
- LeDoux J. (1996). *The emotional brain*. New York : Simon and Schuster Inc.
- Lee, A.L., Ogle, W.O., & Sapolsky, R.M. (2002). Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disorders*, 4, 117-128.
- Lehnert, H., Schulz, C., & Dieterich, K. (1998). Physiological and neurochemical aspects of corticotropin-releasing factor actions in the brain: the role of the locus coeruleus. *Neurochemical Research*, 23, 1039-1052.
- Lemay, S., Bédard, M.-A., Rouleau, I., & Tremblay, P.-L. (2004). Practice effect and test-retest reliability of attentional and executive tests in middle-aged to elderly subjects. *The Clinical Neuropsychologist*, 18, 284-302.
- Leonard, M.B. (2007). Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics*, 119, S166-S174.
- Leverenz, J.B., Wilkinson, C.W., Wamble, M., Corbin, S., Grabber, J.E., Raskind, M.A. et al. (1999). Effect of chronic high-dose exogenous *cortisol* on hippocampal neuronal number in aged nonhuman primates. *The Journal of Neuroscience*, 19, 2356-2361.
- Lezak, M.D. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4rd Ed.). New-York: Oxford University Press.
- Li, G., Cherrier, M.M., Tsuang, D.W., Petrie, E.C., Colasurdo, E.A. Craft, S. et al. (2006). Salivary cortisol and memory function in human aging. *Neurobiology of Aging*, 27, 1705-1714.
- Libon, D.J., Glosser, G., & Malamut, B.L., (1994). Age, executive functions, and visuospatial functioning in healthy older adults. *Neuropsychology*, 8, 38-43.
- Lindauer, R.J., Olff, M., van Meijel, E.P., Carlier, I.V., & Gersons, B.P. (2006). Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 59, 171-177.
- Lindsay, N.R., Nansel, T., Baid, S., Gumowski, J., & Nieman, L.K. (2006). Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement

- after surgical remission. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 447-453.
- Lipton, P. (1999). Ischemic cell death in brain neurons. *Physiological Reviews*, 79, 1431-568.
- Liston, C., Miller, M.M., Goldwater, D.S., Radley, J.J., Rocher, A.B., Hof, P.R. et al. (2006). Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *Journal of Neuroscience*, 26, 7870-7874.
- Lowry, C.A., Burke, K.A., Renner, K.J., Moore, F.L., & Orchinik, M. (2001). Rapid changes in monoamine levels following administration of corticotrophin-releasing factor or corticosterone are localized in the dorsomedial hypothalamus. *Hormone and Behavior*, 39, 195-205.
- Lucassen, P.J., Vollman-Honsdorf, G.K., & Gleisberg, M. (2001). Chronic psychosocial stress differentially affects apoptosis in hippocampal subregions and cortex of the adult tree shrew. *European Journal of Neuroscience*, 14, 161-166.
- Lupien, S., Lecours, A. R., Lussier, I., Schwartz, G., Nair, N. P. V., & Meaney, M. J. (1994). Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *Journal of Neuroscience*, 14, 2893-2903.
- Lupien, S., & Forget, H. (1995). Glucocorticoides et cognition. *Medecine Science*, 11, 1524-1530.
- Lupien, S.J., & McEwen, B.S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition : integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews*, 24, 1-27.
- Lupien, S., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N.P.V. et al. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neuroscience*, 1, 69-73.
- Lupien S.J., Gillin, C.J., & Hauger, R.L. (1999). Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids : a dose-response study in humans. *Behavioral Neuroscience*, 113, 420-430.
- Lupien, S.J., Wilkinson, C.W., Brière, S., Ménard, C., Ying Kin, N.M., & Nair, N.P.,(2002). The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 401-416



- Lupien, S.J., Fiocco, A., Wan, N., Maheu, F., Lord, C., Schramek, T. et al. (2005). Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 225-242.
- Lupien, S.J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., & Schramek, T.E (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain and Cognition*, 65, 209-237.
- Luine, V. N., Spencer, R. L., & McEwen, B. S. (1993). Effects of chronic corticosterone ingestion on spatial memory performance and hippocampus serotonergic function. *Brain Research*, 616, 65-70.
- Lyons, D.M., Lopez, J.M., Yang, C., & Schatzberg, A.F. (2000). Stress-level cortisol treatment impairs inhibitory control of behavior in monkeys. *The Journal of Neuroscience*, 20, 7816-7821.
- Madsen, T.M., Yeh, D.D., Valentine, G.W., & Duman, R.S. (2005). Electroconvulsive seizure treatment increases cell proliferation in rat frontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 30, 27-34.
- Maheu, F.S., & Lupien, S.J. (2003). La mémoire aux prises avec les émotions et le stress: un impact nécessairement dommageable? *Médecine Sciences*, 19, 118-124.
- Makino, S., Gold, P.W., & Schulkin, J. (1994). Effects of corticosterone on CRH mRNA and content in the bed nucleus of the stria terminalis; comparison with the effects in the central nucleus of the amygdala and the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Research*, 657, 141-149.
- Malkoski, S.P., & Dorin, R.I. (1999). Composite glucocorticoid regulation at a functionally defined negative glucocorticoid response element of the human corticotropin-releasing hormone gene. *Molecular Endocrinology*, 13, 1629-1644.
- Martignoni, E., Costa, A., Sinforiani, E., Chiodini, P., Mauri, M., Bono, G. et al. (1992). The brain as a target for adrenocortical steroids: cognitive implications. *Psychoneuroendocrinology*, 17, 343-354.
- Mauri, M., Sinforiani, E., Bono, G., Vignati, F., Berselli, M.E., Attanasio, R. et al. (1993). Memory impairment in Cushing's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 87, 52-55.
- MacLulich, A.M.J., Deary, I.J., & Starr, J.M. (2005). Plasma cortisol levels, brain volumes and cognition in healthy elderly men. *Psychoneuroendocrinology*, 30,

505-515.

- MacLulich, A.M., Ferguson, K.J., Wardlaw, J.M., Starr, J.M., Deary, I.J., & Seckl, J.R. 2006 Smaller left anterior cingulate cortex volumes are associated with impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in healthy elderly men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 1591-1594.
- Maheu, F.S., Collicutt, P., Kornik, R., Moszkowski, R., & Lupien, S.J. (2005). The perfect time to be stressed: a differential modulation of human memory by stress applied in the morning or in the afternoon. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29, 1281-1288.
- McCaffrey, R.J., Duff, K., & Westervelt, H.J. (2000). *Practitioner's guide to evaluating change with intellectual assessment instruments*. New York:: Kluwer Academic/Plenum Press.
- McCaffrey, R.J., Ortega, A., & Haase, R.F. (1993). Effects of repeated neuropsychological assessments. *Archive of Clinical Neuropsychology*, , 519-524.
- McEwen, B.S. (1988). Glucocorticoid receptors in the brain. *Hospital Practice*, 15, 107-121.
- McEwen, B.S., Weiss, J., & Schwartz, L. (1968). Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature*, 220, 911-2.
- McEwen, B.S., & Wallach, G. (1973). Corticosterone binding to hippocampus: nuclear and cytosol binding in vitro. *Brain Research*, 57, 373-386.
- McEwen, B.S., Davis, P.G., Parsons, B., & Pfaff, D.W. (1979). The brain as a target for steroid hormone action. *Annual Review of Neuroscience*, 2, 65-112.
- McEwen, B.S., de Kloet, E.R., & Rostene, W. (1986). Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiological Review*, 66, 1121-1188.
- McEwen, B.S., Angulo, J., Cameron, H., Chao, H.M., Daniels, D., Gannon, M.N. et al. (1992). Paradoxical effects of adrenal steroids on the brain: Protection versus generation. *Biological Psychiatry*, 31, 177-99.
- McGaugh, J.L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.



- McMahon, A., & Sabban, E. L. (1992). Regulation of expression of dopamine beta-hydroxylase in PC12 cells by glucocorticoids and cyclic AMP analogues. *Journal of Neurochemistry*, 59, 2040-2047.
- Meduri, G.U., & Kanangat, S. (1998). Glucocorticoid treatment of sepsis and acute respiratory distress syndrome: time for a critical reappraisal. *Critical Care of Medecine*, 26, 630-633.
- Mendelson, C.R. (2000). Mechanism of hormone action. Dans James E. Griffin & Sergio R. Ojeda. *Textbook of Endocrine Physiology*. 4th ed. OxfordUniversity Press, New York p. 51-88
- Merke, D.P., Fields, J.D., Keil, M.F., Vaituzis, A.C., Chrousos, G.P., & Giedd, J.N. (2003). Children with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased amygdala volume: potential prenatal and postnatal hormonal effects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 1760-1765.
- Merke, D.P., Giedd, J.N., Keil, M.F., Mehlinger, S.L., Wiggs, E.A., Holzer, S. et al. (2005). Children experience cognitive decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 2531-2536.
- Michaelis, T., Ohl, F., Fuchs, E., & Fram, J. (1999). Brain metabolite alterations after oral cortisol: A proton MRS study of three shrews. *International Society for Magnetic Resonance in Medecine*. Seventh Scientific Meeting and Exhibition, Philadelphia, PA.
- Miller, A. C., Giordani, B., Berent, S., Antrobus, G. A., Schteingart, D. E., & Starkman, M. N. (1996). *Learning and memory in Cushing's disease*. Résumé présenté au congrès annuel de l'International Neuropsychology Society, ME, USA.
- Mittenberg, W., Burton, D.B., Darrow, E., & Thompson, G.B. (1992). Normative date for the Wechsler memory scale – revised: 25-34 years olds. *Psychological Assessment*, 4, 363-368.
- Moghaddam, F.M. (1993). Traditional and modern psychologies in competing cultural systems: Lessons from Iran 1978-1981. *In: Indigenous psychologies: Research and experience in cultural context*. Kim, Uichol; Berry, John W.; Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, Inc, pp. 118-132

- Monk, C.S., & Nelson, C.A (2002). The effects of hydrocortisone on cognitive and neural function: a behavioral and event-related potential investigation. *Neuropsychopharmacology*, 26, 505-519.
- Momose, K.J., Kjellberg, R.N., & Kliman, B. (1974). High incidence of cortical atrophy of the cerebral and cerebellar hemispheres in Cushing's disease. *Neuroradiology*, 99, 341-348.
- Munck, A., Guyre, P.M., & Holbrook, N.J. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine Review*, 5, 25-44.
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 217-227.
- Newcomber, J.W., Craft, S., Hershey, T., Askins, K., & Bradgett, M.E. (1994). Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *Journal of Neuroscience*, 14, 2047-2053.
- Newcomber, J.W., Selke, G., Melson, A.K., Hersey, T., Craft, S., Richards, K. et al. (1999). Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Archives of General Psychiatry*, 56, 527-533.
- Neylan, T.C. (2003). Cortisol levels are positively correlated with hippocampal N-acetylaspartate. *Biological Psychiatry*, 54, 118-1121.
- Nieman, L.K. (2002). Medical therapy of Cushing's disease. *Pituitary*, 5, 77-82.
- Nieman, L.K., & Ilias, I. (2005). Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *American Journal of Medicine*, 118, 1340-1346.
- Nolin, P. (1992). Normalisation du test d'apprentissage verbal de Californie (CVLT) auprès d'une population québécoise francophone composée d'adultes âgés de 17 à 90 ans. Département de psychologie, UQTR.
- Nye, E.J., Hockings, G.I., Grice, J.E., Strakosch, C.R., Torpy, D.J., & Jackson, R.V. (1999). The use of naloxone for investigating disorders of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinologist*, 9, 161-82.
- Oelkers, W. (1996). Adrenal insufficiency. *New England Journal of Medicine*, 335, 1206-1212.

- Oitzl, M.S., Fluttert, M., & de Kloet, E.R. (1994). The effect of corticosterone on reactivity to spatial novelty is mediated by central mineralocorticoids receptors. *European Journal of Neuroscience*, 6, 1072-1079.
- Okuno, T., Ito, M., Konishi, Y., Yoshioka, M., & Nakano, Y. (1980). Cerebral atrophy following ACTH therapy. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 4, 20-23.
- Orchinik, N. Weiland, M.G., & McEwen, B.S. (1995). Chronic exposure to stress levels of corticosterone alters GABAA receptor subunit mRNA levels in rat hippocampus. *Brain Research Molecular Brain Research*, 34, 29-37.
- Orrell, M.V.V., & O'Dwyer A.M. (1995). Dementia, ageing, and the stress control system. *Lancet*, 345, 666-667.
- Owen, A.M., Downes, J.J., Sahakian, B.J., Polkey, C.E., & Robbins, T.W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 28, 1021-1034.
- Patel, P.D., Lopez, J.F., Lyons, D.M., Burke, S., Wallace, M., & Schatzberg, A.F. (2000). Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *Journal of Psychiatric Research*, 34, 383-392.
- Perlman, W.R., Webster, M.J., Herman, M.M., Kleinman, J.E., & Weickert, C.S. (2007). Age-related differences in glucocorticoid *receptor* mRNA levels in the human brain. *Neurobiology of Aging*, 28, 447-458.
- Petrides, M., & Milner, B. (1982). Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 20, 249-262.
- Pikkarainen, L., Sane, T., & Reunanen, A. (1999). The survival and well-being of patients treated for Cushing's syndrome. *Journal of Internal Medicine*, 245, 463-468.
- Pivonello, R. (2008). Cushing's Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 37, 135-149.
- Phelps, E.A., & Anderson, A.K. (1997). Emotional memory : what does the amygdala do ? *Current Biology*, 7, R311-4.
- Plihal, W., & Born, J. (1999). Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport*, 10, 2741-2747.

- Porter, R.J., Barnett, N.A., Idey, A., McGuckin, E.A., & O'Brien, J.T. (2002). Effects of hydrocortisone administration on cognitive function in the elderly. *Journal of Psychopharmacology*, 16, 65-71.
- Pratt, W.B., & Toft, D.O. (1997). Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocrine Review*, 18, 306-360.
- Quervain, D.J., Roozendaal, B., Nitsch, R.M., McGaugh, J.L., & Hock, C. (2000). Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nature Neuroscience*, 3, 313-314.
- Radley, J.J., Rocher, A.B., Rodriguez, A., Ehlenberger, D.B., Dammann, M., McEwen, B.S. et al. (2008). Repeated stress alters dendritic spine morphology in the rat medial prefrontal cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 507, 1141-1150.
- Raskin, R.J., Schnapf, D.J., & Mehlman, I. (1983). Corticosteroid hormonal influence on cranial computerized tomography : observations in the Rhesus monkey. *Journal of Rheumatology*, 10, 977-980.
- Raven, J.C., Court, J.H., & Raven, J. (1976). *Manual for Raven's Progressive Matrices*. London: HK Lewis.
- Reagan, L.P., Magarinos, A.M., Yee, D.K., Swzeda, L.I., Van Bueren, A., McCall et al. (2000). Oxidative stress and HNE conjugation of GLUT3 are increased in the hippocampus of diabetic rats subjected to stress. *Brain Research*, 862, 292-300.
- Reinheimer, T., Munch, M., Bittinger, F., Racké, K., Kirkpatrick, C.J., & Wessler, I. (1998). Glucocorticoids mediate reduction of epithelial acetylcholine content in the airways of rats and humans. *European Journal of Pharmacology*, 349, 277-284.
- Reitan, R.M., & Wolfson, D. (1995). Category Test and Trail Making Test as measures of frontal lobe functions. *Clinical Neuropsychologist*, 9, 50-56.
- Reitan, R.M., & Wolfson, D. (2004). The Trail Making Test as an initial screening procedure for neuropsychological impairment in older children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 281-288.
- Reitmeyer, M., Vance, M.L., & Laws, E.R. (2002). The neurosurgical management of Cushing's disease. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197, 73-79.

- Reppermund, S., Zihl, J., Lucae, S., Horstmann, S., Kloiber, S., Holsboer, F. et al. (2007). Persistent cognitive impairment in depression: The role of psychopathology and altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system regulation. *Biological Psychiatry*, 62, 400-406.
- Reul, J. M., & deKloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117, 2502-2511.
- Richer, F., Décar, A., Lapierre, M.-F., & Rouleau, I. (1993). Target detection deficits in frontal lobectomy. *Brain and Cognition*, 21, 203-211.
- Ricker, J.H., Axelrod, B.N., & Houtler, B.D. (1996). Clinical validation of the oral trail making test. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, 9, 50-53.
- Roosendaal, B (2002). Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 578-595.
- Roosendaal, B. (2000). Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 213-238.
- Rubinow, D.R., Post, R.M., Savard, R., & Gold, P.W. (1984). Cortisol hypersecretion and cognitive impairment in depression. *Archives of General Psychiatry*, 41, 279-283.
- Ruff, R., Light, R., & Parker, S. (1996). Visuospatial learning: Ruff Light Trail Learning Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 11, 313-327.
- Sacks, T. L., Clark, C. R., Pols, R. G., & Geffen, L.B. (1991). Comparability and stability of performance of six alternate forms of the Dodrill-*Stroop* Colour-Word Test. *Clinical Neuropsychologist*, 5, 220-225.
- Sanchez, M.M., Young, L.J. Plotsky, P.M., & Insel, T.R. (2000). Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience*, 20, 4657-4668.
- Sapolsky, R.M. (1999). Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects : relevance to aging. *Experimental Gerontology*, 34, 721-732.

- Sapolsky, R.M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57, 925-935.
- Sapolsky R. M., Krey L. C., & McEwen B. S. (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: Implications for aging. *Journal of Neuroscience*, 5, 1222-1227.
- Sapolsky, R.M., Krey, L.C., & McEwen, B.S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, 7, 284-301.
- Sapolsky, R. M., Uno, H., Rebert, C. S., & Finch, C. E. (1990). Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *Journal of Neuroscience*, 10, 2897-2902.
- Sarrieau, A., Dussailant, M., & Agid, F. (1986). Autoradiographic localization of glucocorticoids and progesterone binding sites in human post-mortem brain. *Journal of Steroid Biochemistry*, 25, 717-721.
- Sarrieau, A., Vial, M., Philibert, D., & Rostene, W. (1984). In vitro autoradiographic localization of <sup>3</sup>H-corticosterone binding sites in rat hippocampus. *European Journal of Pharmacology*, 98, 151-154.
- Sauro, M.D., Jorgensen, R.S., & Pedlow, C.T. (2003). Stress, glucocorticoids, and memory: a meta-analytic review. *Stress*, 6, 235-245.
- Schulz, C., & Lehnert, H. (1996). Activation of noradrenergic neurons in the locus coeruleus by corticotropin-releasing factor. A microdialysis study. *Neuroendocrinology*, 63, 454-458.
- Seeman, T.E., McEwen, B.S., Singer, B.H., Albert, M.S., & Rowe, J.W. (1997). Increase in urinary *cortisol* excretion and memory declines: MacArthur studies of successful aging. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 2458-2465.
- Seron, X., & Van der Linden, M. (2000). *Traité de neuropsychologie clinique*. Solal, éditeur. Marseille.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Shamy, J.L.T., Buonocore, M.H., Makaron, L.M., Amaral, D.G., Barnes, C.A., & Rapp, P.R. (2006). Hippocampal volume is preserved and fails to predict

- recognition memory impairment in aged rhesus monkeys. *Neurobiology of Aging*, 27, 1405-1415.
- Sheline, Y.I., Wang, P.W., Gado, M.H., Csernansky, J.G., & Vannier, M.W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 93, 3908-3913.
- Shepard, J.D., Barron, K.W., & Myers, D.A. (2000). Corticosterone delivery to the amygdala increases corticotropin-releasing factor mRNA in the central amygdaloid nucleus and anxiety-like behavior. *Brain Research*, 861, 288-295.
- Shibli-Rahhal, A., Van Beek, M., & Schlechte, J.A. (2006). Cushing's syndrome. *Clinics in Dermatology*, 24, 260-265.
- Shimamura, A.P. (1995). Memory and the prefrontal cortex. *Annals of The New York Academy of Sciences*, 769, 151-159.
- Siesjo, B., & Bengtsson, F. (1989). Calcium fluxes, calcium antagonists and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia and spreading depression: A unifying hypothesis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 9, 127-140.
- Simard, M. (2004). The biochemical investigation of Cushing's syndrome. *Neurosurgical Focus*, 16, E4.
- Simmons, N.E., Do, H.M., Lipper, M.H., & Laws, E.R. (2000). Cerebral atrophy in Cushing's disease. *Surgical. Neurology*, 53, 72-76.
- Sloviter, R. (1983). "Epileptic" brain damage in rats induced by sustained electrical stimulation of the perforant path. I. Acute electrophysiological and light microscopic studies. *Brain Research Bulletin*, 10, 675-97.
- Smith, A. (1979). Practices and principles of clinical neuropsychology. *International. J. Neuroscience*, 9, 233-381.
- Schmidt, L.A., Fox, N.A., Goldberg, M.C., Smith, C.C., & Schulkin, J. (1999). Effects of acute prednisone administration on memory, attention and emotion in healthy human adults. *Psychoneuroendocrinology*, 24, 461-483.
- Sonino, N., & Fava, G.A. (1996). Serotonin, Cushing's disease, and depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 65, 63-65.

- Spencer, R. L., Kim, P. J., Kalman, B. A., & Cole, M. A. (1998). Evidence for mineralocorticoid receptor facilitation of glucocorticoid receptor-dependent regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Endocrinology*, 139, 2718-2726.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, 99, 195-231.
- Starkman, M.N., & Schteingart, D.E. (1981). Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome. Relationship to cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels. *Archives of Internal Medicine*, 141, 215-219.
- Starkman, M.N., Schteingart, D.E., & Schork, M.A. (1986). Cushing's syndrome after treatment: changes in cortisol and ACTH levels, and amelioration of the depressive syndrome. *Psychiatry Research*, 19, 177-188.
- Starkman, M.N., Gebarski, S.S., Berent, S., & Schteingart, D.E. (1992). Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patient with Cushing's syndrome. *Biological Psychiatry*, 32, 756-65.
- Starkman, M.N., Giordani, B., Gebarski, S.S., Berent, S., Schork, M.A., & Schteingart, D.E. (1999). Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biological Psychiatry*, 46, 1595-1602.
- Starkman, M.N., Giordani, B., Berent, S., Schork, M.A., & Schteingart, D.E. (2001). Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements. *Psychosomatic Medicine*, 63, 985-993.
- Starkman, M.N., Giordani, B., & Gebarski, S. S. (2003). Improvement in learning associated with increase in hippocampal formation volume. *Biological Psychiatry*, 53, 233-238.
- Stein-Behrens, B., Mattson, M.P., Chang, I., Yeh, M., & Sapolsky R. (1994). Stress exacerbates neuron loss and cytoskeletal pathology in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 14, 5373-5380.
- Straus, E., Sherman, E.M.S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary*. (3e ed.). New York:Oxford. University Press.



- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Swanson, L.W., & Sawchenko, P.E. (1983). Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annual Review of Neuroscience*, 6, 269-324.
- Takahashi, T. (2004). *Cortisol* levels and time-discounting of monetary gain in humans. *Neuroreport*, 15, 2145-2147.
- Tata, J.R. (2002). Signalling through nuclear receptors. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 3, 702-710.
- Teyler, T., & DiScenna, P. (1986). The hippocampal memory indexing theory. *Behavioral Neuroscience*, 100, 147-154.
- Thase, M.E., Dubé, S., Bowler, K., Howland, R.H., Myers, J.E., Friedman, E et al. (1996). Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behavior therapy in unmedicated, hospitalized depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 153, 886-891
- Tizabi, Y., Aguilera, G., & Gilad, G.M. (1989). Age-related reduction in pituitary corticotropin-releasing hormone receptors in two rat strains. *Neurobiological Aging*, 13, 227-230.
- Thompson, B.L., Erickson, K., Schulkin, J., & Rosen, J.B. (2000). Corticosterone facilitates retention of contextually conditioned fear and increases CRH mRNA expression in the amygdala. *Behavioural Brain Research*, 149, 209-215.
- Trainer, P.J., & Groosman, A. (1991). The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology*, 34, 317-330.
- Trethowan, W.H., & Cobb, S. (1952). Neuropsychiatric aspects of Cushing's syndrome. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 67, 283-309.
- Uno, H., Eisele, S., Sakai, A., Shelton, S., Baker, E., DeJesus, O et al. (1994). Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Hormone and Behavior*, 28, 336-348.
- van Aken, M.O., Pereirs, A.M., Biermasz, N.R., van Thiel, S.W., Hoftijzer, H.C., Smit, J.W.A. et al. (2005). Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 3279-3286.

- Van Londen, L., Goekoop, J.G., Zwinderman, A.H., Lanser, J.B., Wiegant, V.M. & De Wied, D. (1998). Neuropsychological performance and plasma cortisol, arginine vasopressin and oxytocin in patients with major depression. *Psychological Medicine*, 28, 275-284.
- Van Stegeren, A.H., Wolf, O.T., Everaerd, W., & Rombouts, S.A. (2008). Interaction of endogenous cortisol and noradrenaline in the human amygdala. *Progress in Brain Research*, 167, 263-268.
- Varney, N.R., Alexander, B., & MacIndoe, J.H. (1984). Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 141, 369-72.
- Wang, J., Rao, H., Wetmore, G.S., Furlan, P.M., Korczykowski, M., Dinges, D.F. et al. (2005). Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The USA*, 102, 17804-17809.
- Watanabe, Y., Gould, E., & McEwen, B.S. (1992). Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Research*, 341, 341-345.
- Webster, J.C., & Cidlowski, J.A. (1994). Downregulation of the glucocorticoid receptor. A mechanism for physiological adaptation to hormones. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 30, 216-220.
- Wechsler, D., 1974. *Wechsler Memory Scale Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D., 1981. *WAIS-R manual*. New York: The Psychological Corporation.
- Wellman, C.L. (2001). Dendritic reorganization in pyramidal neurons in medial prefrontal cortex after chronic corticosterone administration. *Journal of Neurobiology*, 49, 245-253.
- Weiland, M.G., Orchinik, N., & Tanapat, P. (1997). Chronic corticosterone treatment induces parallel changes in N-methyl-D-aspartate receptor subunit messenger RNA levels and antagonist binding sites in the hippocampus. *Neuroscience*, 78, 653-662.

- Whelan, T.B., Schteingart, D.E., Starkman, M.N., & Smith, A. (1980). Neuropsychological deficits in Cushing's syndrome. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 168, 753-57.
- Whitnall, M.H. (1993). Regulation of the hypothalamic corticotrophin-releasing hormone neurosecretory system. *Progress in Neurobiology*, 40, 573-629.
- Wolkowitz, O.M. (1994). Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. *Psychoneuroendocrinology*, 19, 233-255.
- Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Weingartner, H., Thompson, K., Breier, A., Doran, A. et al. (1990). Cognitive effects of corticosteroids. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1297-1303.
- Woolley, C., Gould, E., Sakai, R., Spencer, R., & McEwen, B. S. (1990). Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Research*, 531, 225-231.
- Woolley, C., Gould, E., Sakai, R., Spencer, R., & McEwen, B. S. (1991). Effects of aldosterone or RU28362 treatment on adrenalectomy-induced cell death in the dentate gyrus of the adult rat. *Brain Research*, 554, 312-315.
- Young, A.H., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., & Cowen, P.J. (1999). The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal male volunteers. *Psychopharmacology*, 145, 260-267.
- Youngjohn, J.R., Larrabee, G.J., & Crook, T.H. (1992). Test-retest reliability of computerized, everyday memory measures and traditional memory tests. *Clinical Neuropsychologist*, 6, 276-286.
- Zhao H (2007). Predatory stress induces hippocampal cell death by apoptosis in rats. *Neuroscience Letters*, 421, 115-120.